

Инструкция по применению препарата

# Розувастатин-Акрихин

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-004971

**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА:** Розувастатин-Акрихин

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАЗВАНИЕ:** розувастатин

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

## **СОСТАВ НА 1 ТАБЛЕТКУ:**

*Действующее вещество:* розувастатин кальция – 5,20 мг/ 10,40 мг/20,80 мг/41,60 мг (в пересчете на розувастатин – 5,00 мг/10,00 мг/ 20,00 мг/40,00 мг).

*Вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, тип 1; лактоза моногидрат, тип 2; целлюлоза микрокристаллическая; натрия цитрат; кросповидон тип В; кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

*Состав пленочной оболочки:* Опадрай II Белый 33G28523 (гипромеллоза, лактоза моногидрат, макрогол 3350, триацетин, титана диоксид (E171)).

## **ОПИСАНИЕ:**

### *Дозировка 5 мг*

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета. На одной стороне выгравировано «5». На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

### *Дозировка 10 мг*

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета. На одной стороне выгравировано «10». На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

### *Дозировка 20 мг*

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета. На одной стороне выгравировано «20». На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

### *Дозировка 40 мг*

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

## **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:**

гиполипидемическое средство – ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор

**КОД АТХ:** C10AA07

---

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

### **ФАРМАКОДИНАМИКА**

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

Розувастатин увеличивает число рецепторов ХС-ЛПНП на поверхности клеток печени, увеличивая захват и катаболизм Хс-ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенные концентрации ХС-ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛПВП), а также снижает концентрацию аполипопротеина В (АпоВ), холестерина нелипопротеидов высокой плотности (ХС-нелПВП), ХС-ЛПОНП, ТГ и увеличивает концентрацию аполипопротеина А I (АпоА-I), снижает соотношение Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП, общий холестерин/Хс-ЛПВП и ХС-нелПНП/Хс-ЛПВП и соотношение апоВ/апоА-I.

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии розувастатином, 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.

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией, с гипертриглицеридемией или без нее, в т.ч. у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом (в отношении концентрации ТГ) и никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (в отношении концентрации Хс-ЛПВП), однако возможность таких сочетаний должна оцениваться лечащим врачом с учетом возможных рисков.

## **ФАРМАКОКИНЕТИКА**

### *Абсорбция и распределение*

Максимальная концентрация (С<sub>max</sub>) розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %.

Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

### *Метаболизм*

Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма Хс-ЛПНП.

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %), является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома Р450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент СYP2С9. Изоферменты СYP2С19, СYP3А4 и СYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметилрозувастатин 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.

Плазменный период полувыведения (Т<sub>1/2</sub>) составляет примерно 19 ч. Т<sub>1/2</sub> не изменяется при увеличении дозы розувастатина. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/ч (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.

## *Фармакокинетика у особых групп пациентов*

### *Возраст и пол*

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

### *Этнические группы*

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время») и C<sub>max</sub> розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европейцами; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и C<sub>max</sub> в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европейцев и представителей негроидной расы.

### *Почечная недостаточность*

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

### *Печеночная недостаточность*

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличения T<sub>1/2</sub> розувастатина. У двух пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение T<sub>1/2</sub>, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

### *Генетический полиморфизм*

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. 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 ABCG2 c.421CC.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- Первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) 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, 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 ( $\geq 2$  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 5 мг, 10 мг и 20 мг:*

- Повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;

- 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);
- выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохраненной репродуктивной функцией;
- детский возраст до 18 лет.

*Для препарата Розувастатин в суточной дозе 40 мг:*

- Повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- 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);
- 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;
- одновременный прием циклоспорина;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохраненной репродуктивной функцией;
- детский возраст до 18 лет.

## **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**

*Для препарата Розувастатин в суточной дозе 5 мг, 10 мг 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 назначение с фибратами (см. раздел «Фармакокинетика») заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

*Для препарата Розувастатин в суточной дозе 40 мг:*

Почечная недостаточность слабой 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 или неконтролируемые судорожные припадки.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Данные или опыт применения препарата у пациентов с более чем 9 баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует (см. разделы «Фармакодинамика» и «Особые указания»).

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

Препарат 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 может назначаться 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. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие 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 или 10 мг препарата 1 раз в сутки. 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 побочных эффектов. В случае необходимости, доза может быть увеличена до большей через 4 недели (см. раздел «Фармакодинамика»).

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг, по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел «Побочное действие»), 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 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 (см. раздел «Особые указания»). Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

Не рекомендуется назначение дозы 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).

### ***Пожилые пациенты***

Не требуется коррекция дозы.

### ***Пациенты с почечной недостаточностью***

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Розувастатин противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг пациентам с умеренными нарушениями функции почек (КК 30-60 мл/мин) (см. раздел «Особые указания» и «Фармакодинамика»). 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 (см. раздел «Противопоказания»).

### ***Особые популяции. Этнические группы***

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди японцев и

китайцев (см. раздел «Особые указания»). Следует учитывать данный факт при назначении препарата Розувастатин данным группам пациентов. При назначении доз 10 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) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 (BCRP) с.421CC. Для пациентов-носителей генотипов с.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Розувастатин составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

Противопоказано назначение препаратов в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. раздел «Противопоказания»).

### **Сопутствующая терапия**

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При совместном применении препарата Розувастатин с лекарственными препаратами (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) (см. разделы «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с препаратом Розувастатин. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Розувастатин. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Розувастатин и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Розувастатин, 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 побочных эффектов приведена в соответствии со следующей классификацией: 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); частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных).

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

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

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головная боль, головокружение; частота неизвестна – периферическая нейропатия.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – запор, тошнота, боли в животе; редко – панкреатит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* при применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто – кожный зуд, кожная сыпь, крапивница.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозит), рабдомиолиз.

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 (включая миозит), в редких случаях – рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или

без нее. 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.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* у пациентов, получавших Розувастатин, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдается у менее 1 % пациентов, получающих 10-20 мг препарата, и у приблизительно 3 % пациентов, получающих 40 мг препарата. 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 прогрессирование существующего заболевания почек.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто – астенический синдром.

Лабораторные и инструментальные данные: при применении розувастатина также наблюдались следующие изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, повышение концентрации билирубина, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, повышение активности щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.

*Пострегистрационное применение*

Сообщалось о следующих побочных эффектах в постмаркетинговом применении розувастатина:

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

*Нарушения психики:* частота неизвестна – депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень редко – потеря или снижение памяти; частота неизвестна – периферическая нейропатия.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* частота неизвестна – кашель, одышка, интерстициальное заболевание легких (особенно при длительном применении).

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень редко – желтуха, гепатит; частота неизвестна – диарея.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* очень редко – артралгия; частота неизвестна – иммуно-опосредованная некротизирующая миопатия.

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

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* частота неизвестна – сексуальная дисфункция, гинекомастия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* частота неизвестна – периферические отеки.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушение сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, гипергликемия, повышение концентрации гликозилированного гемоглобина. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов.

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

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

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 уровня КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

### ***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. Розувастатин не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Препарат 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 экспозиции к розувастатину. 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 увеличению AUC(0-24) и C<sub>max</sub> розувастатина, соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ 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 в 2 раза максимальной концентрации розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие.

*Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты* (более 1 г/сут) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в качестве монотерапии (см. раздел «Особые указания»). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах 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 препаратом Розувастатин и эзетимибом.

*Антациды:* одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, 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<sub>max</sub> розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

*Изоферменты системы цитохрома P450:* результаты исследований *in vitro* и *in vivo* 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*: исследований по изучению взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводилось. Как и при приеме других статинов, были получены постмаркетинговые сообщения о случаях рабдомиолиза при совместном приеме розувастатина и фузидовой кислоты. При необходимости возможно временное прекращение приема препарата Розувастатин.

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

Дозу препарата Розувастатин следует корректировать при необходимости совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими AUC розувастатина. Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с препаратом Розувастатин. Если ожидается увеличение AUC в 2 раза и более, начальная доза препарата Розувастатин должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розувастатин так, чтобы ожидаемая AUC розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Розувастатин при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение AUC в 1,9 раз), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение AUC в 3,1 раза).

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

<b>Режим сопутствующей терапии</b>	<b>Режим приема розувастатина</b>	<b>Изменение AUC розувастатина</b>
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Атазанавир 300 мг/ ритонавир 100 мг / 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Симепревир 150 мг / 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,8 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг / 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 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 сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг / 1 раз в сутки, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг / 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Эзетемиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней	однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг / 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений

Рифампин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %
Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/Паритапревир 150 мг/ Ритонавир 100 мг / 1 раз в сутки Дасабувир 400 мг 2 раза в сутки 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Гразопревир 200 мг/Элбасвир 50 мг / 1 раз в день 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/Пибрентасвир 120 мг 1 раз в день 7 дней	5 мг 1 раз в день 7 дней	Увеличение в 2,2 раза

### **ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РОЗУВАСТАТИНА НА ДРУГИЕ 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 уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

*Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная 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 препарата Розувастатин и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

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

### **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

#### *Почечные эффекты*

У пациентов, получавших высокие дозы препарата Розувастатин (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 препарата Розувастатин 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 креатинфосфокиназы*

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, 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 препарата Розувастатин, 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 верхней границей нормы) 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 верхней границей нормы). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розувастатин 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 иммуно-опосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови 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 препарата Розувастатин 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 протеаз 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. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата Розувастатин и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата Розувастатин и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием препарата Розувастатин в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

#### *Печень*

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

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

#### *Особые популяции. Этнические группы*

В ходе фармакокинетических исследований среди китайских и японских пациентов отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов-европейцев (см. разделы «Способ применения и дозы», «Фармакокинетика»).

### *Ингибиторы протеазы ВИЧ*

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

### *Лактоза*

Препарат 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 одышка, непродуктивный кашель, ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение веса 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 препаратом Розувастатин ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

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

---

## **ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг.

По 10 таблеток в блистер из комбинированного материала Ал/ОПА/Ал/ПВХ.

3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

## **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

## **СРОК ГОДНОСТИ**

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

## **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

По рецепту.

## **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

83-200 Старогард Гданьски, ул. Пельплиньска 19, Польша

**УПАКОВАНО:**

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

83-200 Старогард Гданьски, ул. Пельплиньска 19, Польша.

или Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»), Россия, 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

**ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ**

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия

142450 Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03