

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**01.10.2018 № 1770**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/16949/01/01**  
**№ UA/16949/01/02**  
**№ UA/16949/01/03**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**для медицинского применения лекарственного средства**  
**ОЗАЛЕКС®**  
**(OZALEX®)**

***Состав:***

*действующее вещество:* розувастатин (rosuvastatin);

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 10 мг или 20 мг, 40 мг розувастатина кальция в пересчете на розувастатин.

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, покрытие Opadry 03F84827 розовый \*;

\*Opadry 03F84827 розовый: гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), железа оксид красный (Е172), полиэтиленгликоль, тальк.

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, гладкие с обеих сторон.

**Фармакотерапевтическая группа.** Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ С10А А07.

***Фармакологические свойства.***

*Фармакодинамика.*

*Механизм действия.*

Розувастатин является селективным и конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы - фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Первичным местом действия розувастатина является печень - целевой орган для снижения уровня холестерина.

Розувастатин увеличивает количество рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток печени, усиливая захват и катаболизм ЛПНП, что, в свою очередь, приводит к угнетению синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП. Розувастатин снижает повышенный уровень холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) и повышает уровень холестерина-липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Он также уменьшает количество аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I). Розувастатин также снижает соотношение ХС-ЛПНП / ХС-ЛПВП, общий ХС / ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП / ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ / АпоА-I.

Терапевтический эффект достигается в течение 1 недели после начала терапии, а через 2 недели лечения эффект достигает 90% от максимально возможного. Максимальный эффект, как правило, достигается через 4 недели и после этого постоянно сохраняется.

#### *Фармакокинетика.*

*Всасывания.* Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается через 5 часов после перорального применения. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

*Распределение.* Розувастатин значительным образом захватывается печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и клиренса ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Около 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином.

*Метаболизм.* Розувастатин подвергается незначительному метаболизму (примерно 10%). Исследования метаболизма *in vitro* с использованием гепатоцитов человека свидетельствуют, что розувастатин является слабым субстратом для метаболизма на основе ферментов цитохрома P450. Основным задействованным изоферментом является CYP2C9, несколько меньшую роль играют 2C19, 3A4 и 2D6. Основными определенными метаболитами являются N-десметилловый и лактоновый метаболиты. N-десметил-метаболит примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновый метаболит считается клинически неактивным. На розувастатин приходится более 90% активности циркулирующего ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

*Выведение.* Примерно 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде с калом (вместе всосанное и не всосанное действующее вещество), остальное выводится с мочой. Примерно 5% выводится с мочой в неизменном виде. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 19 часов и не увеличивается при повышении дозы. Среднее геометрическое значение клиренса препарата из плазмы крови составляет приблизительно 50 л / ч (коэффициент вариации - 21,7%). Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, печеночный захват розувастатина происходит с участием мембранного транспортера OATP-C, который играет важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

*Линейность.* Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. При многократном ежедневном применении параметры фармакокинетики не изменяются.

#### *Особые группы пациентов.*

*Возраст и пол.* Не наблюдалось клинически значимого влияния возраста или пола на фармакокинетику розувастатина у взрослых. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией была подобна таковой у взрослых добровольцев (см. раздел «Дети»).

*Раса.* Исследования фармакокинетики обнаружили, что у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) медианные значения AUC и C<sub>max</sub> примерно вдвое выше, чем у европейцев; у индийцев медианные значения AUC и C<sub>max</sub> повышены примерно в 1,3 раза. Анализ популяционной фармакокинетики не выявил клинически значимых различий между пациентами европеоидной и негроидной рас.

*Нарушение функции почек.* В исследовании пациентов с различной степенью нарушения функции почек изменений плазменных концентраций розувастатина или N-десметил-метаболита у лиц со слабой или умеренной недостаточностью отмечено не было. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин) плазменные концентрации розувастатина были в 3 раза выше, а уровни N-десметил-метаболита - в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Равновесные плазменные концентрации розувастатина у пациентов, находящихся на гемодиализе, были примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

*Нарушение функции печени.* В исследовании пациентов с разной степенью нарушения печеночных функций признаков повышенной экспозиции розувастатина не было обнаружено у пациентов, состояние которых оценивалось в 7 или менее баллов по шкале Чайлд-Пью. Однако у двух пациентов, которые набрали 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью,

системная экспозиция была как минимум вдвое выше, чем у пациентов с меньшими баллами. Опыт применения розувастатина у пациентов, состояние которых оценивается более чем в 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, отсутствует.

**Генетический полиморфизм.** Распределение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатина, происходит с участием транспортных белков OATP1B1 и BCRP. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 (OATP1B1) и / или ABCG2 (BCRP) существует риск повышенной экспозиции розувастатина. При отдельных формах полиморфизма SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA экспозиция розувастатина (AUC) повышена по сравнению с генотипами SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Специальное генотипирование в клинической практике не предусмотрено, но пациентам с таким полиморфизмом рекомендуется применять меньшую дозу препарата.

**Дети.**

Фармакокинетические параметры у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет полностью не определены. Небольшое исследование фармакокинетики розувастатина (в форме таблеток) с участием пациентов детского возраста показало, что экспозиция препарата у детей подобна экспозиции у взрослых пациентов. Также результаты свидетельствуют, что значительных отклонений пропорционально дозам не ожидается.

## **Клинические характеристики.**

**Показания.**

*Лечение гиперхолестеринемии.*

Взрослым, подросткам и детям старше 10 лет с первичной гиперхолестеринемией (типа IIa, в том числе с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией) или смешанной дислипидемией (типа IIb) как дополнение к диете, когда соблюдение диеты и применение других немедикаментозных средств (например физических упражнений, снижение массы тела) является недостаточным.

При гомозиготной семейной гиперхолестеринемии как дополнение к диете и других гиполипидемических средств лечения (например афереза ЛПНП) или в случаях, когда такое лечение является неуместным.

*Профилактика сердечно-сосудистых нарушений.*

Предотвращение значительных сердечно-сосудистых нарушений у пациентов, которым, согласно оценок, грозит высокий риск первого случая сердечно-сосудистого нарушения (см. раздел «Фармакодинамика»), в дополнение к коррекции других факторов риска.

## **Противопоказания.**

Препарат Озалекс® противопоказан:

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

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

К факторам такого риска относятся:

- умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина <60 мл / мин);
- гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;

- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне применения других ингибиторов ГМГ-КоА
  - редуктазы или фибратов;
  - злоупотребление алкоголем;
  - ситуации, которые могут привести к повышению концентрации препарата в плазме крови;
  - принадлежность к монголоидной расе;
  - одновременное применение фибратов
- (См. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»)

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Влияние сопутствующих препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в том числе печеночного транспортера захвата OATP1B1 и ефлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение розувастатина с лекарственными средствами, угнетающими эти транспортные белки, может приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови и увеличению риска миопатии (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие механизмы», таблицу 1).

*Циклоспорин.*

В период одновременного применения розувастатина и циклоспорина значение AUC розувастатина были в среднем примерно в 7 раз выше, чем те, которые наблюдались у здоровых добровольцев (см. таблицу 1). Розувастатин противопоказан пациентам, которые одновременно получают циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение не влияло на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

*Ингибиторы протеазы.*

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеазы может значительно увеличивать экспозицию розувастатина (см. таблицу 1). Например, в исследовании фармакокинетики одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного лекарственного средства, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира / 100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев сопровождалось повышением AUC и  $C_{max}$  розувастатина примерно в 3 и 7 раз соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательного обдумывания коррекции его дозы, исходя из ожидаемого роста экспозиции розувастатина (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», таблицу 1).

*Гемфиброзил и другие липидоснижающие средства.*

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводило к росту AUC и  $C_{max}$  розувастатина в 2 раза (см. раздел «Особенности применения»).

Исходя из данных специальных исследований, фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом не ожидается, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидоснижающие дозы (> или равны 1 г / сутки) ниацина (никотиновой кислоты) увеличивают риск миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА, вероятно, за счет того, что они могут вызывать развитие миопатии, когда их применять отдельно. Доза 40 мг противопоказана при одновременном применении фибратов (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Таким пациентам также следует начинать терапию с дозы 5 мг.

*Эзетимиб.*

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба 10 мг пациентам с гиперхолестеринемией приводило к росту AUC розувастатина в 1,2 раза (таблица 1). Нельзя исключать фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом, что может привести к нежелательным явлениям (см. раздел «Особенности применения»).

#### *Антацидные препараты.*

Одновременное применение розувастатина с суспензии антацидов, содержащих гидроксид алюминия или магния, снижало концентрации розувастатина в плазме крови на 50%. Этот эффект был менее выраженным в случае применения антацидных средств через 2 часа после розувастатина. Клиническая значимость этого взаимодействия не изучалась.

#### *Эритромицин.*

Одновременное применение розувастатина и эритромицина снижало AUC розувастатина на 20%, а  $C_{max}$  - на 30%. Это взаимодействие может быть вызвано усиленной перистальтикой кишечника вследствие действия эритромицина.

#### *Ферменты цитохрома P450.*

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что розувастатин не ингибируется и не стимулирует изоферменты цитохрома P450. Кроме этого, розувастатин является слабым субстратом этих изоферментов. Таким образом, взаимодействия с лекарственными средствами в результате метаболизма, опосредованного 450, не ожидается. Не наблюдалось клинически значимых взаимодействий между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4).

#### *Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина.*

При необходимости применения розувастатина с другими лекарственными средствами, способными повышать его экспозицию, дозу розувастатина нужно скорректировать. Если ожидается, что экспозиция препарата (AUC) возрастет примерно в 2 или более раз, применение розувастатина следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки. Максимальную суточную дозу розувастатина следует скорректировать таким образом, чтобы его ожидаемая экспозиция не превышала экспозицию, которая отмечается при приеме дозы 40 мг/сут без применения лекарственных средств, взаимодействующих с препаратом; например, при применении с гемфиброзилом доза розувастатина составит 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), при применении с комбинацией ритонавир / атазанавир - 10 мг (увеличение в 3,1 раза). При одновременном применении с циклоспорином - 5 мг (увеличение в 7,1 раза).

Таблица 1

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

| Режим дозирования лекарственного средства, которое взаимодействует       | Режим дозирования розувастатина | Изменения AUC розувастатина * |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Циклоспорин от 75 мг дважды в сутки до 200 мг дважды в сутки, 6 месяцев  | 10 мг 1 раз в сутки, 10 дней    | ↑ 7,1 раза                    |
| Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней                 | 10 мг, однократная доза         | ↑ 3,1 раза                    |
| Симепривир 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней                                  | 10 мг, однократная доза         | ↑ 2,8 раза                    |
| Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней              | 20 мг один раз в сутки, 7 дней  | ↑ 2,1 раза                    |
| Клопидогрель доза нагрузки 300 мг, дальнейшая доза - 75 мг 1 раз в сутки | 20 мг, разовая доза             | ↑ 2 раза                      |

|                                                                |                              |               |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------|
| Гемфиброзил 600 мг дважды в сутки, 7 дней                      | 80 мг, однократная доза      | ↑ 1,9 раза    |
| Елтромбопак 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней                        | 10 мг, однократная доза      | ↑ 1,6 раза    |
| Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 7 дней     | 10 мг 1 раз в сутки, 7 дней  | ↑ 1,5 раза    |
| Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг два раза в сутки, 11 дней   | 10 мг, однократная доза      | ↑ 1,4 раза    |
| Дронедазон 400 мг дважды в сутки                               | Неизвестно                   | ↑ 1,4 раза    |
| Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней                       | 10 мг, однократная доза      | ↑ 1,4 раза ** |
| Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней                          | 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней | ↑ 1,2 раза ** |
| Фозампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 8 дней | 10 мг, однократная доза      | ↔             |
| Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней                                     | 40 мг, 7 дней                | ↔             |
| Силимарин 140 мг трижды в сутки, 5 дней                        | 10 мг, однократная доза      | ↔             |
| Фенофибрат 67 мг трижды в сутки, 7 дней                        | 10 мг, 7 дней                | ↔             |
| Рифампин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней                          | 20 мг, однократная доза      | ↔             |
| Кетоконазол 200 мг дважды в сутки, 7 дней                      | 80 мг, однократная доза      | ↔             |
| Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней                       | 80 мг, однократная доза      | ↔             |
| Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней                      | 80 мг, однократная доза      | ↓ 20 %        |
| Байкалин 50 мг трижды в сутки, 14 дней                         | 20 мг, однократная доза      | ↓ 47 %        |

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

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

\*\* Было проведено несколько исследований взаимодействия при различных дозах розувастатина, в таблице представлены наиболее значимое соотношение.

*Влияние розувастатина на сопутствующие лекарственные средства.*

*Антагонисты витамина К.*

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в начале применения розувастатина или при повышении его дозы у пациентов, одновременно принимающих антагонисты витамина К (например варфарин или другой кумариновый антикоагулянт), возможно повышение Международного нормализованного соотношения (МНС). Прекращение применения розувастатина или уменьшения его дозы может привести к снижению МНС. В таких случаях желаемый надлежащий мониторинг МНС.

*Пероральные контрацептивы / гормонозаместительная терапия (ГЗТ)*

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

*Другие лекарственные средства.*

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

*Лопинавир / ритонавир.*

В фармакологическом исследовании одновременное применение розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (лопинавир 400 мг / ритонавир 100 мг) у здоровых добровольцев ассоциировалось с примерно двукратным и пятикратным увеличением показателей равновесного AUC<sub>(0-24)</sub> и C<sub>max</sub> для розувастатина соответственно. Взаимодействие между розувастатином и другими ингибиторами протеазы не изучалось.

#### *Фузидиевая кислота.*

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен при одновременном системном применении фузидиевой кислоты со статинами. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический, фармакокинетический или как фармакодинамический, так и фармакокинетический) до сих пор неизвестен. Были сообщения о рабдомиолизе (включая редкие летальные случаи) у пациентов, которые применяют эту комбинацию.

Если системное применение фузидиевой кислоты необходимо, лечение розувастатином следует прекратить на время применения фузидиевой кислоты (см. раздел «Особенности применения»).

#### *Дети.*

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

### **Особенности применения.**

#### *Влияние на почки.*

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

#### *Влияние на скелетную мускулатуру.*

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры, например миалгия, миопатия и изредка рабдомиолиз наблюдались у пациентов, принимавших розувастатин в любых дозах, особенно более 20 мг. Единичные случаи рабдомиолиза отмечались при применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Нельзя исключать возможность фармакодинамического взаимодействия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), а потому такую комбинацию следует применять с осторожностью.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота сообщений о случаях рабдомиолиза, связанного с применением розувастатина, в постмаркетинговый период была выше при дозе 40 мг. Имеются сообщения о редких случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии, которая клинически проявляется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышением уровня сывороточной КФК, во время лечения или после прекращения лечения статинами, включая розувастатин. В таком случае может потребоваться дополнительные нейромышечные и серологические исследования, лечение иммуносупрессивными препаратами.

#### *Уровень креатинкиназы.*

Уровень креатинкиназы (КК) не следует измерять после значительных физических нагрузок или при наличии возможных альтернативных причин повышения КК, могут затруднять интерпретацию результатов. Если начальные уровни КК значительно повышены (> 5 раз выше верхней границы нормы), в течение 5-7 дней необходимо сделать повторный анализ, чтобы подтвердить результаты. Если результаты повторного

анализа подтверждают, что начальное значение КК более чем в 5 раз превышает ВМН, применение препарата начинать не следует.

*Перед началом лечения.*

Розувастатин, как и остальные ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к миопатии / рабдомиолизу. К факторам такого риска относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном анамнезе наследственных заболеваний мышц;
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне применения других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст > 70 лет;
- ситуации, которые могут привести к повышению уровня препарата в плазме (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»);
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов связан с лечением риск нужно оценивать, сравнивая с ожидаемой пользой; также рекомендуется клинический мониторинг. Если начальные уровни КК значительно повышены (> 5 раз выше ВГН), лечение начинать не следует.

*В период лечения.*

Пациентов следует попросить немедленно сообщать о мышечной боли, слабость или судорогах неизвестной этиологии, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов нужно измерять уровни КК. Применение препарата следует прекратить, если уровень КФК значительно повышены (> 5 x раз выше ВГН) или если симптомы со стороны мышц тяжелые и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровни КК  $\leq$  5 x ВМН). В случае исчезновения симптомов и нормализации уровня КК можно восстановить терапию розувастатином или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в малейшей дозе и под тщательным наблюдением. Регулярно проверять уровень КК у бессимптомных пациентов нет необходимости. Очень редко сообщали о случаях иммуноопосредованных некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином. Клиническими проявлениями ИОНМ является слабость проксимальных мышц и повышения уровня креатинкиназы в сыворотке крови, сохраняется даже после прекращения применения статинов.

В клинических исследованиях не было получено доказательств повышенного воздействия на скелетную мускулатуру у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин и сопутствующие препараты. Однако повышение частоты миозита и миопатии отмечалось у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилом, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и макролидными антибиотиками. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА. Поэтому применять розувастатин в сочетании с гемфиброзилом не рекомендуется. Польза дальнейшего изменения уровня липидов при применении розувастатина в комбинации с фибратами или ниацином нужно тщательно взвешивать по сравнению с потенциальными рисками, связанными с применением таких комбинаций. Доза 40 мг противопоказана при одновременном применении фибратов (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Розувастатин не следует применять одновременно с препаратами для системного применения, содержащих фузидовую кислоту, и в течение 7 дней после прекращения применения фузидиевой кислоты. Пациентам, для которых системное применение фузидиевой кислоты является необходимым, следует прекратить прием статинов на этот

период. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (включая редкие летальные случаи) у пациентов, принимавших фузидиевую кислоту в комбинации со статинами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациентам следует немедленно обратиться к врачу, если они замечают у себя симптомы мышечной слабости, боли или чувствительности. Терапию статинами можно возобновить через 7 дней после приема последней дозы фузидиевой кислоты.

В исключительных случаях, если требуется пролонгированное системное применение фузидиевой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения розувастатина и фузидиевой кислоты следует детально рассматривать в каждом конкретном случае под наблюдением врача.

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

#### *Влияние на печень.*

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, розувастатин следует с осторожностью применять пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим в анамнезе заболевания печени.

Рекомендуется проводить биохимические показатели функции печени перед началом лечения и через 3 месяца спустя. Применение розувастатина следует прекратить или уменьшить дозу, если уровень трансаминаз в сыворотке крови более чем втрое превышает верхнюю границу нормы. Частота сообщений о серьезных явлениях со стороны печени (преимущественно о повышении уровня трансаминаз печени) в пострегистрационный период была выше при применении дозы 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, обусловленной гипотиреозом или нефротическим синдромом, следует сначала вылечить основную болезнь, прежде чем начинать терапию розувастатином.

В пострегистрационный период изредка сообщали о летальных или нелетальных случаях печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, в том числе розувастатин. Если на фоне лечения розувастатином развивается серьезное поражение печени с клинической симптоматикой и/или гипербилирубинемией или желтухой, следует немедленно прекратить прием препарата. Если других причин не обнаружено, не следует возобновлять лечение розувастатином.

#### *Раса.*

Исследования фармакокинетики свидетельствуют о росте экспозиции у пациентов монголоидной расы примерно вдвое по сравнению с европейцами. Для таких пациентов необходима коррекция дозы розувастатина (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»). Для пациентов азиатской расы начальная доза розувастатина должна быть 5 мг. Повышенная концентрация розувастатина в плазме крови была замечена у азиатских пациентов (см. раздел «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Следует принять во внимание увеличенную системную экспозицию при лечении пациентов монголоидной расы, у которых гиперхолестеринемия не контролируется адекватно дозами до 20 мг.

#### *Ингибиторы протеазы.*

Повышенная системная экспозиция к розувастатину наблюдалась у лиц, принимавших розувастатин совместно с различными ингибиторами протеазы в сочетании с ритонавиром. Следует обдумать как польза от снижения уровня липидов с помощью розувастатина у пациентов с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы розувастатина у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение препарата с ингибиторами протеазы не рекомендуется, если

доза розувастатина не скорректирована (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Интерстициальная болезнь легких.*

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

#### *Сахарный диабет.*

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

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

Как и у других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина наблюдался рост HbA1c и уровня глюкозы в сыворотке крови. В некоторых случаях эти показатели могут превышать предельное значение для диагностики сахарного диабета, прежде всего у пациентов с высоким риском развития диабета.

В клинических исследованиях было показано, что применение розувастатина в качестве монотерапии не вызывает снижения базовой концентрации кортизола плазмы крови и не влияет на резерв надпочечных желез. Необходима осторожность при одновременном применении розувастатина и других лекарственных средств, способных снижать уровень или активность эндогенных стероидных гормонов, например кетоконазола, спиронолактона и циметидина.

#### *Дети.*

Опыт клинических исследований применения препарата детям и подросткам ограничен, и долгосрочные эффекты применения розувастатина (> 1 год) на половое созревание неизвестны.

Есть данные, что длительное применение розувастатина у детей и подростков сопровождается повышением уровня КК и симптомами со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности (см. раздел «Побочные реакции»).

#### *Вспомогательные вещества.*

Препарат содержит лактозу. Если у пациента установлена непереносимость некоторых сахаров, следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

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

Розувастатин противопоказан в период беременности или кормления грудью.

Женщинам, репродуктивного возраста следует применять соответствующие средства контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина играют существенную роль в развитии плода, потенциальный риск от угнетения ГМГ-КоА-редуктазы превышает

пользу от применения препарата в период беременности. Данные исследований на животных относительно токсического воздействия на репродуктивную функцию ограничены. Если пациентка забеременеет в период применения этого препарата, лечение следует немедленно прекратить.

Поскольку другое лекарственное средство этого класса проникает в грудное молоко и учитывая, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут вызывать серьезные побочные реакции у младенцев, женщинам, которые нуждаются в лечении розувастатином, следует рекомендовать воздержаться от кормления грудью. Данных о проникновении препарата в грудное молоко у человека нет (см. раздел «Противопоказания»).

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Исследований о влиянии розувастатина на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводили. Однако, учитывая фармакодинамические свойства препарата, маловероятно, что розувастатин оказывать влияние на такую способность. При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует учитывать возможность головокружения период лечения.

### ***Способ применения и дозы.***

Перед началом лечения пациенту следует назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться и во время лечения. Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от цели терапии и ответа пациента на лечение, руководствуясь текущими общепринятыми рекомендациями.

Розувастатин можно принимать в любое время дня независимо от приема пищи.

*Лечение гиперхолестеринемии.*

Рекомендованная начальная доза составляет 5\* или 10 мг перорально 1 раз в сутки как для пациентов, которые ранее не применяли статины, так и переведенных на препарат по приему другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

\*Поскольку таблетка не делится, в случае назначения препарата в дозе менее 10 мг следует применять препараты розувастатина с возможностью такого дозирования.

При выборе начальной дозы следует учитывать уровни холестерина у каждого отдельного пациента и риск сердечно-сосудистых нарушений в будущем, а также вероятность развития побочных реакций. В случае необходимости повышать дозу до следующего уровня можно через 4 недели (см. раздел «Фармакодинамика»). Учитывая то, что на фоне применения препарата в дозе 40 мг нежелательные реакции возникают чаще, чем при меньших дозах (см. раздел «Побочные реакции»), окончательно титровать дозу до 40 мг стоит только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых нарушений (в частности у больных с семейной гиперхолестеринемией), у которых не удалось достичь цели лечения при применении дозы 20 мг и которые будут находиться под регулярным наблюдением (см. раздел «Особенности применения»). В начале приема препарата в дозе 40 мг рекомендован надзор специалистов.

*Предотвращения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.*

В исследовании снижение риска нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы препарат применяли в дозе 20 мг в сутки (см. раздел «Фармакодинамика»).

*Пациенты пожилого возраста.*

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

\*Поскольку таблетка не делится, в случае назначения препарата в дозе менее 10 мг следует применять препараты розувастатина с возможностью такого дозирования.

*Пациенты с почечной недостаточностью.*

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

Рекомендованная начальная доза для пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина <60 мл / мин) составляет 5\* мг.

\*Поскольку таблетка не делится, в случае назначения препарата в дозе менее 10 мг следует применять препараты розувастатина с возможностью такого дозирования.

Доза 40 мг противопоказана пациентам с умеренными нарушениями функции почек. Применение розувастатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек противопоказано в любых дозах (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

*Пациенты с нарушениями функции печени.*

У пациентов, у которых нарушения печени оценивались в 7 или менее баллов по шкале Чайлда-Пью, повышение системной экспозиции розувастатина не наблюдалось. Однако у лиц с нарушениями в 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью системная экспозиция возрастала (см. раздел «Фармакокинетика»). У таких пациентов целесообразно проводить оценку функции почек (см. раздел «Особенности применения»). Опыт применения препарата пациентам, которые набрали более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Розувастатин противопоказан пациентам с активными заболеваниями печени (см. раздел «Противопоказания»).

*Раса.*

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

*Генетический полиморфизм.*

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

*Пациенты со склонностью к развитию миопатии.*

Рекомендованная начальная доза для пациентов с факторами риска к развитию миопатии составляет 5\* мг (см. раздел «Особенности применения»).

\*Поскольку таблетка не делится, в случае назначения препарата в дозе менее 10 мг следует применять препараты розувастатина с возможностью такого дозирования.

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

*Одновременное применение.*

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

*Дети.*

Применение препарата у детей должен проводить только специалист.

Применять детям и подросткам в возрасте от 10 до 17 лет (мальчики на стадии развития II и выше согласно Таннеру и девушки, у которых менструации начались менее 1 год назад). Обычная начальная суточная доза для детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 5\* мг в сутки. Препарат обычно принимать перорально в дозах от 5\* до 20 мг 1 раз в сутки.

\*Поскольку таблетка не делится, в случае назначения препарата в дозе менее 10 мг следует применять препараты розувастатина с возможностью такого дозирования.

Повышать дозу следует в соответствии с индивидуальным ответом ребенка на лечение и переносимости препарата, следуя рекомендациям по лечению детей (см. раздел «Особенности применения»). Перед началом терапии розувастатином детям и подросткам следует назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которую пациенты должны соблюдать и во время лечения. Безопасность и эффективность лекарственного средства в дозах более 20 мг в этой популяции не исследовали.

Таблетки по 40 мг не применять детям.

*Дети возрастом до 10 лет.*

Опыт лечения детей в возрасте до 10 лет ограничен применением препарата у небольшого количества пациентов (в возрасте от 8 до 10 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Таким образом, розувастатин не рекомендуется применять детям до 10 лет.

### ***Передозировка.***

Специфического лечения передозировки нет. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматически и, в случае необходимости, принять поддерживающих мероприятий. Нужно контролировать функции печени и уровне КК. Эффективность гемодиализа маловероятна.

### ***Побочные реакции.***

*Со стороны крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения.

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

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

*Психические расстройства:* депрессия.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, полиневропатия, потеря памяти, периферическая невропатия, расстройства сна (в том числе бессонница и ночные кошмары).

*Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:* кашель, одышка.

*Со стороны пищеварительного тракта:* запор, тошнота, боль в животе, панкреатит, диарея.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* повышение уровня печеночных трансаминаз, желтуха, гепатит.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* зуд, сыпь, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона.

*Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани:* миалгия, миопатия (в том числе миозит), рабдомиолиз, артралгия, поражение сухожилий, иногда осложненные их разрывами, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* гематурия.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* гинекомастия.

*Общие нарушения и состояние места введения:* астения, отек.

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

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА, частота побочных реакций зависит от дозы препарата.

*Влияние на почки.*

Протеинурия, обнаруженная в результате анализа тест-полосками и преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, принимавших розувастатин. Изменения содержания белка в моче от нуля или следов до значения ++ или более наблюдались в <1% пациентов в некоторых временных точках в ходе применения препарата в дозе 10 и 20 мг примерно у 3% - при дозе 40 мг. Небольшое увеличение частоты изменения содержания от нуля или следов до значения + наблюдались при дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась или исчезала спонтанно при продолжении терапии. По данным исследований и постмаркетинговых наблюдений в настоящее время не выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

На фоне применения розувастатина отмечены случаи гематурии; по данным исследований ее частота мала.

#### *Влияние на скелетную мускулатуру.*

Поражение скелетной мускулатуры, такие как миалгия, миопатия (в том числе миозит), и изредка рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее были отмечены при применении любых доз розувастатина, особенно при дозах > 20 мг.

У пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое увеличение уровней КК; в большинстве случаев явление было слабым, асимптоматическим и временным. Если уровни КК повышены (> 5 раз выше ВГН), лечение следует прекратить (см. раздел «Особенности применения»).

#### *Влияние на печень.*

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин, отмечалось дозозависимое повышение уровня трансаминаз; в большинстве случаев явление было слабым, асимптоматическим и временным. При применении розувастатина также отмечалось повышение уровня HbA1c.

На фоне применения некоторых статинов отмечались такие побочные эффекты: расстройство половой функции, отдельные случаи интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении (см. раздел «Особенности применения»).

Частота сообщений о рабдомиолизе, серьезные нарушения со стороны почек и печени (преимущественно повышение активности печеночных трансаминаз) больше при применении препарата в дозе 40 мг.

В процессе послерегистрационного применения розувастатина идентифицировано такую нежелательную реакцию как летальная и нелетальная печеночная недостаточность. Поскольку об этой реакции сообщали спонтанно из популяции неопределенного количества, невозможно достоверно оценить ее частоту или установить наличие причинно-следственной связи с применением препарата.

Изредка в пострегистрационный период сообщали о нарушениях когнитивных функций (например ухудшение памяти, забывчивость, амнезия, спутанность сознания), которые ассоциируются с применением статинов. О таких когнитивных проблемах сообщали в связи со всеми статинами. Явления, о которых говорится в сообщениях, обычно имеют легкий характер и проходят после отмены статинов, а также имеют разное время до появления симптомов (от 1 дня до нескольких лет) и до исчезновения симптомов (медиана - 3 недели).

#### *Дети.*

Повышение уровня креатинкиназы > 10 раз выше ВГН и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще в 52-недельном клиническом исследовании с участием детей и подростков по сравнению с взрослыми (см. раздел «Особенности применения»). Однако профиль безопасности розувастатина у детей и подростков был подобным таковому у взрослых.

**Срок годности.**

2 года.

**Условия хранения.**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

Таблетки по 10 мг: по 14 таблеток в блистере. По 2 или 6 блистеров в картонной упаковке.

Таблетки по 20 мг и 40 мг: по 14 таблеток в блистере. По 2 блистера в картонной упаковке.

**Категория отпуска.**

По рецепту.

**Производитель.**

ООО «КУСУМ ФАРМ».

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

40020, Украина, Сумская область, г. Суми, ул. Скрябина, 54.

**Дата последнего пересмотра.**

01.10.2018