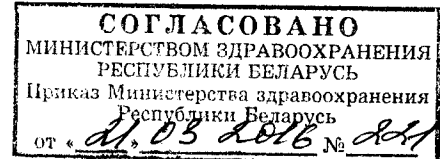


**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА  
(информация для специалиста)**

**1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Ромазик

**2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА**

Международное непатентованное название: Розувастатин

к 2 от 02.03.2016

**Краткая характеристика готовой лекарственной формы**

Таблетки, покрытые оболочкой 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг

**3. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

**действующее вещество:** 5 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция);**вспомогательные вещества:** *ядро таблетки:* лактозы моногидрат (тип 1 и 2), микрокристаллическая целлюлоза, натрия цитрат, кросповидон (тип В), диоксид кремния коллоидный безводный, магния стеарат; *оболочка таблетки:* гипромеллоза, лактозы моногидрат, макрогол 3350, триацетин, диоксид титана (Е 171).**4. ФОРМА ВЫПУСКА**

Ромазик 5 мг: белые или почти белые, круглые и двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, с гравировкой «5» на одной стороне.

Ромазик 10 мг: белые или почти белые, круглые и двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, с гравировкой «10» на одной стороне.

Ромазик 20 мг: белые или почти белые, круглые и двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, с гравировкой «20» на одной стороне.

Ромазик 40 мг: белые или почти белые, продолговатые и двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой.

**5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА**

Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, код АТХ: С10А А07

**6. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА****Фармакодинамика**Механизм действия

Розувастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, скорость-лимитирующего фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А в мевалонат – предшественник холестерина. Основным органом-мишенью розувастатина является печень, в которой непосредственно осуществляется снижение уровня холестерина.

Розувастатин увеличивает число поверхностных рецепторов к ЛПНП в печени, увеличивая захват и катаболизм ЛПНП; а также ингибирует синтез ЛПОНП в печени, тем самым уменьшая общее количество частиц ЛПОНП и ЛПНП.

Фармакодинамические эффекты

Розувастатин снижает повышенные уровни холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов и повышает уровень холестерина ЛПВП.

Он также снижает уровни аполипопротеина В (АпоВ), холестерина ХС-нелПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛОНП и увеличивает уровни АпоА-I (см. Таблицу 1).

Розувастатин также уменьшает соотношения ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общего ХС/ХС-ЛПВП, ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА-I.

Таблица 1 Дозозависимый клинический ответ у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb) (скорректированное среднее процентное изменение от исходного уровня)

Доза	Кол-во	ХЛПНП	Общий холестерин	ХЛПВП	ТГ	ХС-нелПВП	Апо-В	АпоА-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтический эффект достигается в течение 1 недели после начала лечения, а 90% максимального ответа достигается через 2 недели. Максимальный ответ обычно достигается к 4-й неделе и после этого сохраняется.

#### Клиническая эффективность и безопасность

Розувастатин является эффективным у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией, с наличием гипертриглицеридемии или без гипертриглицеридемии, независимо от расы, пола или возраста, а также в особых группах пациентов, таких как пациенты с диагностированным диабетом или пациенты с семейной гиперхолестеринемией.

Согласно пулу данных исследований фазы III, розувастатин был эффективен при лечении большинства пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (средний исходный уровень ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) до целевых показателей, рекомендованных Европейским сообществом атеросклероза (EAS; 1998); около 80% пациентов, получавших дозу 10 мг, достигли целевых показателей ХС-ЛПНП согласно руководствам EAS (<3 ммоль/л).

В большом исследовании 435 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией получали розувастатин в дозах от 20 мг до 80 мг по схеме с ускоренным титрованием. При всех схемах отмечено благоприятное влияние на параметры липидов, а также достижение целевых показателей. После проведения титрования дозы до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии) уровень ХС-ЛПНП уменьшился на 53%. 33% пациентов достигли целевых показателей EAS для ХС-ЛПНП (<3 ммоль/л).

В открытом исследовании с ускоренной схемой титрования у 42 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией оценивался ответ на лечение розувастатином в дозе 20-40 мг. В общей популяции среднее уменьшение уровня ХС-ЛПНП составило 22%.

В клинических исследованиях с ограниченным числом пациентов розувастатин показал дополнительную эффективность в снижении уровня триглицеридов при применении в комбинации с фенофибратом, а в повышении уровня ХС-ЛПВП – при применении в комбинации с никотиновой кислотой (см. раздел 12).

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ВНЕШНЕДИПЛОМАТИИ  
РЕПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Директор Министрства внешнедипломатии  
Республики Беларусь

В многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании (METEOR) 984 пациента в возрасте от 45 до 70 лет с низким риском развития ишемической болезни сердца (определяется как риск по шкале Фремингем <10% в течение 10 лет), со средним уровнем ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), но с наличием субклинического атеросклероза (по данным толщины интимы сонной артерии) были рандомизированы для получения 40 мг розувастатина один раз в сутки или плацебо в течение 2 лет. Розувастатин значительно замедлял темпы увеличения максимальной толщины интимы сонной артерии по данным измерений в 12 участках сонной артерии по сравнению с плацебо: -0,0145 мм/год [95%-ный доверительный интервал -0,0196, -0,0093,  $p < 0,0001$ ]. Изменение по сравнению с исходным уровнем составляло -0,0014 мм/год (-0,12%/год (незначительное)) при применении розувастатина по сравнению с показателем прогрессирования +0,0131 мм/год (1,12%/год ( $p < 0,0001$ )) в группе плацебо. Прямой корреляции между снижением максимальной толщины интимы сонной артерии и снижением риска кардиальных явлений пока не выявлено. Пациенты, принимавшие участие в исследовании METEOR, имели низкий риск развития ишемической болезни сердца и не представляли целевую группу пациентов, которым показан розувастатин в дозе 40 мг. Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском кардиальных явлений (см. раздел 8).

В исследовании JUPITER (Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) оценка влияния розувастатина на частоту возникновения кардиальных явлений, связанных с атеросклерозом, проводилась с участием 17802 мужчин ( $\geq 50$  лет) и женщин ( $\geq 60$  лет). Участникам исследования были рандомизировано назначены плацебо ( $n = 8901$ ) или розувастатин в дозе 20 мг один раз в день ( $n = 8901$ ); средний срок дальнейшего наблюдения составил 2 года.

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

В ходе анализа post-hoc в подгруппе пациентов высокого риска ( $> 20\%$  по шкале Фремингем) (1558 человек), в комбинированной конечной точке было выявлено значительное снижение частоты смерти от сердечно-сосудистых причин, инсульта и инфаркта миокарда ( $p = 0,028$ ) при лечении розувастатином по сравнению с плацебо. Снижение абсолютного риска по показателям частоты случаев на 1000 пациенто-лет составило 8,8. Общая смертность в группе высокого риска осталась неизменной ( $p = 0,193$ ). В ходе анализа post-hoc в подгруппе пациентов с высокой степенью риска (всего 9302 пациента) с исходным риском  $\geq 5\%$  по шкале SCORE (с экстраполяцией для включения субъектов в возрасте старше 65 лет) было выявлено значительное снижение частоты смерти от сердечно-сосудистых причин, инсульта и инфаркта миокарда ( $p = 0,0003$ ) в комбинированной конечной точке при лечении розувастатином по сравнению с плацебо. Снижение абсолютного риска по показателям частоты случаев на 1000 пациенто-лет составило 5,1. Общая смертность в группе высокого риска осталась неизменной ( $p = 0,076$ ).

В исследовании JUPITER было 6,6% и 6,2% пациентов, получавших розувастатин и плацебо соответственно, которые прекратили применение исследуемого препарата вследствие нежелательных явлений. Наиболее частыми нежелательными явлениями, которые привели к прекращению лечения, были следующие: миалгия (0,3% при применении розувастатина, 0,2% при применении плацебо), боли в животе (0,03% при применении розувастатина, 0,02% при применении плацебо) и сыпь (0,02% при применении розувастатина, 0,03% при применении плацебо). Наиболее частыми нежелательными явлениями, которые отмечались с большей или аналогичной частотой

в сравнении с плацебо, были инфекции мочевыводящих путей (8,7% при применении розувастатина, 8,6% при применении плацебо), назофарингит (7,6% при применении розувастатина, 7,2% при применении плацебо), боль в спине (7,6% при применении розувастатина, 6,9% при применении плацебо) и миалгия (7,6% при применении розувастатина, 6,6% при применении плацебо).

#### Детская популяция

В двойном слепом, рандомизированном, многоцентровом, плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании (всего участников 176: 97 мужского пола и 79 женского пола) с последующей 40-недельной открытой фазой подбора дозы розувастатина (всего участников 173: 96 мужского пола и 77 женского пола) пациенты с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет (II-V по шкале Таннера, девушки по крайней мере 1 год после менархе) в течение 12 недель получали ежедневно розувастатин в дозе 5, 10 или 20 мг или плацебо, а затем все получали розувастатин ежедневно в течение 40 недель. На момент начала исследования около 30% пациентов были в возрасте 10-13 лет, и примерно 17%, 18%, 40% и 25% были отнесены к стадиям II, III, IV и V по шкале Таннера, соответственно.

Снижение холестерина ЛПНП при получении розувастатина в дозах 5, 10 и 20 мг составило 38,3%, 44,6% и 50,0%, соответственно, в сравнении со снижением на 0,7% при получении плацебо.

В конце 40-недельной открытой фазы исследования по подбору целевой дозы с максимальной дозой до 20 мг один раз в день целевой уровень холестерина ЛПНП менее 2,8 ммоль/л был достигнут у 70 из 173 пациентов (40,5%).

После 52 недель лечения в рамках исследования не обнаружено влияния препарата на рост, вес, ИМТ или половое созревание (см. раздел 12). Это исследование (n=176) не предусматривало сравнения редких побочных реакций при применении лекарственного препарата.

Розувастатин также изучался в 2-х летнем открытом исследовании с титрованием дозы до целевой, в котором участвовало 198 детей в возрасте от 6 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (88-мужского пола и 110 женского пола, <II-V стадии по шкале Таннера). Стартовая доза для всех пациентов составляла 5 мг розувастатина один раз в день. У пациентов от 6 до 9 лет (n=64) доза подбиралась до максимальной – 10 мг один раз в день, а у пациентов от 10 до 17 лет (n=134) – до максимальной дозы 20 мг один раз в день.

После 24 месяцев лечения розувастатином среднее снижение уровня холестерина ЛПНП по сравнению с исходным, рассчитанное по методу наименьших квадратов, составило -43% (исходно: 236 мг/дл, 24-й месяц: 133 мг/дл). В возрастных группах от 6 до 10 лет, от 10 до 14 лет и от 14 до 18 лет среднее снижение уровня холестерина ЛПНП по сравнению с исходным, рассчитанное по методу наименьших квадратов, составило -43% (исходно: 234 мг/дл, 24-й месяц: 124 мг/дл), -45% (исходно: 234 мг/дл, 124 мг/дл) и -35% (исходно: 241 мг/дл, 24-й месяц: 153 мг/дл), соответственно.

Кроме того, терапия розувастатином в дозах 5 мг, 10 мг и 20 мг также привела к статистически значимым изменениям средних значений следующих второстепенных липидов и липопротеинов по сравнению с исходными: холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), общий холестерин, холестерин липопротеинов невысокой плотности, соотношение холестерина ЛПНП и ЛПВП, соотношение общего холестерина и холестерина ЛПВП, соотношение триглицеридов и холестерина ЛПВП, соотношение холестерина липопротеинов невысокой плотности и холестерина ЛПВП, АроВ (аполипопротеин В), АроВ/АроА-1 (соотношение аполипопротеина В и

аполипопротеина А-1). Все изменения улучшали липидный профиль и сохранялись в течение 2 лет.

После 24 месяцев лечения не обнаружено влияния на рост, вес, ИМТ или половое созревание (см. раздел 12).

Европейское агентство по лекарственным средствам освободило от обязательства представить результаты исследования розувастатина по всем подгруппам детской популяции в лечении гомозиготной семейной гиперхолестеринемии, первичной комбинированной (смешанной) дислипидемии и профилактики сердечно-сосудистой патологии (см. раздел 8 для информации по использованию в педиатрической практике).

## **Фармакокинетика**

### **Всасывание**

Максимальные концентрации розувастатина в плазме достигались приблизительно через 5 ч после перорального приема. Абсолютная биодоступность составляет около 20%.

### **Распределение**

Розувастатин активно захватывается печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и клиренса ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л.

Примерно 90% розувастатина связывается с белками плазмы, главным образом с альбуминами.

### **Биотрансформация**

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Исследования метаболизма *in vitro* с использованием гепатоцитов человека указывают на то, что розувастатин является слабым субстратом для метаболических реакций с участием цитохрома P450. Основным задействованным изоферментом был CYP2C9, при этом 2C19, 3A4 и 2D6 участвовали в меньшей степени. Основными идентифицированными метаболитами были N-десметил и лактон. N-десметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, в то время как лактон считается клинически неактивным.

Розувастатин реализует более 90% ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы в циркуляторном русле.

### **Выведение**

Около 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде с фекалиями (включая поглощенное и не поглощенное действующее вещество), а остальная часть выводится с мочой.

Около 5% выводится в неизменном виде с мочой. Период полувыведения из плазмы составляет около 19 часов. Период полувыведения не увеличивается при более высоких дозах. Геометрический средний плазменный клиренс составляет примерно 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7%). Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процессе поглощения розувастатина печенью участвует мембранный транспортер OATP-C. Этот транспортер играет важную роль в печеночном пути элиминации розувастатина.

### **Линейность фармакокинетики**

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Каких-либо изменений фармакокинетических параметров после приема нескольких суточных доз не отмечалось.

## **Особые группы пациентов**

### **Возраст и пол**

Каких-либо клинически значимых влияний возраста или пола на фармакокинетику розувастатина у взрослых не отмечено. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией была сходной с таковой у взрослых добровольцев (см. «Детская популяция» ниже).

#### Расовая принадлежность

Фармакокинетические исследования показали приблизительно 2-кратное повышение средних показателей AUC и  $C_{max}$  у азиатских пациентов (японских, китайских, филиппинских, вьетнамских и корейских) по сравнению с лицами европеоидной расы; у жителей индийско-азиатского региона наблюдалось приблизительно 1,3-кратное увеличение средних показателей AUC и  $C_{max}$ . При проведении популяционного анализа фармакокинетики не выявлено клинически значимых различий в фармакокинетике между лицами европеоидной расы и негроидной расы.

#### Почечная недостаточность

В исследовании с участием пациентов с различной степенью почечной недостаточности, легким или умеренным заболеванием почек, не выявлено влияния на концентрацию розувастатина или N-десметилового метаболита в плазме.

У пациентов с тяжелыми нарушениями (КК <30 мл/мин) наблюдалось 3-кратное увеличение концентрации в плазме и 9-кратное увеличение концентрации N-десметилового метаболита по сравнению со здоровыми добровольцами. Равновесные плазменные концентрации розувастатина у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50% больше по сравнению со здоровыми добровольцами.

#### Печеночная недостаточность

В исследовании с участием пациентов с различной степенью нарушения функции печени не было повышения экспозиции розувастатина у пациентов с индексом Чайлд-Пью 7 баллов и меньше.

Тем не менее, у двух пациентов с индексом Чайлд-Пью 8 и 9 было выявлено увеличение системной экспозиции минимум в 2 раза по сравнению с пациентами с более низким индексом Чайлд-Пью. Опыт применения у пациентов с индексом Чайлд-Пью выше 9 отсутствует.

#### Детская популяция

Два фармакокинетических исследования розувастатина (в форме таблеток) у детей в возрасте 10-17 и 6-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (в общей сложности 214 пациентов) показали, что экспозиция у педиатрических пациентов сравнима с таковой у взрослых пациентов или ниже. В течение двухлетнего периода экспозиция розувастатина была прогнозируемой в отношении дозы и времени.

## 7. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

### • Лечение гиперхолестеринемии

У взрослых, подростков и детей в возрасте 6 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией (типа IIa, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию) или смешанной дислипидемией (типа IIb) в качестве вспомогательного средства в дополнение к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физическая нагрузка, уменьшение массы тела) оказываются недостаточными.

При гомозиготной семейной гиперхолестеринемии в качестве вспомогательного средства в дополнение к диете и другим методам снижения уровня липидов (например, аферез ЛПНП) либо при нецелесообразности таких методов лечения.

### • Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Для профилактики серьезных сердечно-сосудистых явлений у пациентов с высоким риском развития первого эпизода сердечно-сосудистых явлений (см. раздел 6) в качестве вспомогательного средства для коррекции других факторов риска.

## 8. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Перед началом лечения пациенту следует назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которую следует продолжать и во время лечения. Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от цели терапии и ответа пациента на лечение, в соответствии с современными общепринятыми руководствами. Розмазик можно принимать в любое время суток вне зависимости от приема пищи.

### Лечение гиперхолестеринемии

Рекомендованная начальная доза составляет 5 или 10 мг перорально один раз в сутки как для пациентов, ранее не получавших статины, так и для пациентов, перешедших с другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. Начальную дозу следует подбирать индивидуально для каждого пациента с учетом уровня холестерина, риска развития сердечно-сосудистых явлений в будущем, а также потенциального риска развития нежелательных реакций (см. ниже). При необходимости, коррекцию дозы до следующего уровня можно выполнить через 4 недели (см. раздел 6). Принимая во внимание участвовавшие сообщения о нежелательных явлениях, развившихся на фоне приема дозы 40 мг, в сравнении с более низкими дозами (см. раздел 9), возможность конечного титрования до максимальной дозы 40 мг следует рассматривать только у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском (в частности, у лиц с семейной гиперхолестеринемией), которые не достигли целевых показателей при применении дозы 20 мг и за которыми будет проводиться стандартное наблюдение (см. раздел 12). В начале лечения препаратом в дозе 40 мг рекомендовано наблюдение специалиста.

### Профилактика сердечно-сосудистых явлений

В исследовании снижения риска явлений со стороны сердечно-сосудистой системы применялась доза 20 мг в сутки (см. раздел 6).

### Детская популяция

Лечение детей должно проводиться соответствующими специалистами.

### *Дети и подростки от 6 до 17 лет (менее II-V по шкале Таннера)*

Лечение детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией обычно начинают с дозы 5 мг в день.

- Обычная доза для детей от 6 до 9 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией – 5-10 мг один раз в день перорально. Безопасность и эффективность доз более 10 мг в данной популяции не изучены.
- Обычная доза для детей от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией – 5-20 мг один раз в день перорально. Безопасность и эффективность доз более 20 мг в данной популяции не изучены.

Титрование дозы должно проводиться в соответствии с индивидуальным ответом и переносимостью у детей, как это рекомендовано в инструкциях по применению у детей (см. раздел 12). Перед началом лечения розувастатином дети и подростки должны перейти на стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдение этой диеты на протяжении всего периода лечения розувастатином. Опыт использования

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Центр в Министерстве здравоохранения  
Республики Беларусь

у детей с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией ограничен небольшим числом наблюдения детей в возрасте от 8 до 17 лет.

Таблетки 40 мг не подходят для применения у детей.

#### *Дети младше 6 лет*

Безопасность и эффективность использования у детей младше 6 лет не изучена. По этой причине Розмазик не рекомендован для использования в лечении детей младше 6 лет.

#### Применение у пожилых пациентов

Начальная рекомендуемая доза составляет 5 мг у пациентов в возрасте >70 лет (см. раздел 12).

Иная коррекция дозы в связи с возрастом не является необходимой.

#### Дозы у пациентов с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек легкой и умеренной степени коррекция дозы не требуется.

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг у пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин). Доза 40 мг противопоказана для применения у пациентов с умеренным нарушением функции почек. Применение любых доз розувастатина противопоказано у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (см. раздел 6 и 10).

#### Дозирование у пациентов с нарушением функции печени

У пациентов с индексом по шкале Чайлд-Пью 7 баллов и ниже не наблюдалось увеличения системной экспозиции розувастатина. Однако наблюдалось увеличение системной экспозиции розувастатина у пациентов с индексом по шкале Чайлд-Пью 8 и 9 (см. раздел 6). У таких пациентов следует учитывать необходимость оценки функции почек (см. раздел 12). Опыт применения у лиц с индексом по шкале Чайлд-Пью выше 9 отсутствует. Розувастатин противопоказан для применения у пациентов с заболеванием печени в активной фазе (см. раздел 10).

#### Расовая принадлежность

Повышение системной экспозиции наблюдалось у пациентов-азиатов (см. разделы 6, 10 и 12). Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг для пациентов азиатского происхождения. Доза 40 мг противопоказана для применения у таких пациентов.

#### Генетический полиморфизм

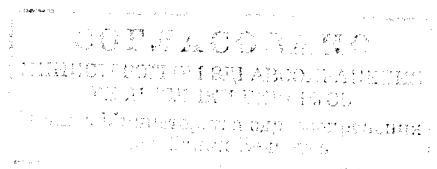
Специфические виды генетического полиморфизма, как известно, могут привести к увеличению экспозиции розувастатина (см раздел 6). Для пациентов, у которых имеются такие специфические типы полиморфизма, рекомендуется применение более низкой суточной дозы розувастатина.

#### Дозировка у пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг для пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии (см. раздел 12).

Доза 40 мг противопоказана для применения у некоторых из этих пациентов (см. раздел 10).

#### Сопутствующая терапия



Розувастатин является субстратом различных белков-переносчиков (например, OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (включая рабдомиолиз) увеличивается при одновременном применении розувастатина с некоторыми лекарственными препаратами, которые могут увеличивать концентрацию розувастатина в плазме, вследствие взаимодействия с этими транспортными белками (например, циклоспорин и некоторые ингибиторы протеазы, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром; см. разделы 12 и 13). По возможности следует рассмотреть применение альтернативных препаратов, и, в случае необходимости, рассмотреть временное прекращение терапии розувастатином. В ситуациях, когда совместное применение этих лекарственных препаратов с розувастатином является неизбежным, следует тщательно оценить пользу и риски сопутствующего лечения и рассмотреть коррекцию дозы розувастатина (см. раздел 13).

### 9. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Нежелательные реакции, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно носят легкий и преходящий характер. В контролируемых клинических исследованиях у менее 4% пациентов, получавших розувастатин, было прекращено лечение вследствие нежелательных реакций.

В следующей таблице представлен профиль нежелательных реакций при применении розувастатина на основании данных клинических исследований и большого опыта пострегистрационного применения. Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицированы по частоте возникновения и классам и системам органов (КСО). Частота нежелательных реакций классифицируется следующим образом: частые ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редкие ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (частоту невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Таблица 2 Нежелательные реакции на основании данных клинических исследований и опыта пострегистрационного применения.

Классы и системы органов	Частые	Нечастые	Редкие	Очень редкие	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения		
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек		
Нарушения со стороны эндокринной системы	Сахарный диабет <sup>1</sup>				
Нарушения психики					Депрессия

Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль Головокружение			Полинейропатия Утрата памяти	Периферическая нейропатия Нарушение сна (включая бессонницу и ночные кошмары)
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения					Кашель Одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор Тошнота Боль в животе		Панкреатит		Диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение уровня печеночных трансаминаз	Желтуха Гепатит	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд Сыпь Крапивница			Синдром Стивенса-Джонсона
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Миалгия		Миопатия (включая миозит) Рабдомиолиз	Артралгия	Иммунологически опосредованная некротическая миопатия Нарушения со стороны сухожилий, в некоторых случаях осложненные их разрывом
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гематурия	
Нарушения				Гинекома-	

со стороны половых органов и молочной железы				стия	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения				Отек
<sup>1</sup> Частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ $> 30$ кг/м <sup>2</sup> , повышение уровня триглицеридов, наличие гипертонии в анамнезе).					

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит дозозависимый характер.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* при приеме розувастатина наблюдалась протеинурия, преимущественно канальцевого происхождения. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия или наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) были обнаружены у менее чем 1% пациентов, принимавших 10 и 20 мг розувастатина, и примерно у 3% пациентов, принимавших препарат в дозе 40 мг.

Минимальное изменение количества белка в моче, выраженное в изменении от нулевого уровня или наличия следов до уровня +, наблюдалось при приеме препарата в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась и самостоятельно проходила в процессе лечения. При анализе данных клинических исследований и опыта постмаркетингового применения не выявлена причинная связь между протеинурией и острыми или прогрессирующими заболеваниями почек.

У ряда пациентов, проходивших курс лечения розувастатином, наблюдалась гематурия, но данные клинических исследований показали, что частота возникновения таких случаев низкая.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* действие на скелетные мышцы, вызывающее миалгию, миопатию (включая миозит) и в редких случаях - рабдомиолиз с развитием или без развития острой почечной недостаточности, наблюдалось у пациентов, принимавших любую дозу розувастатина, в особенности дозу выше 20 мг. Повышение содержания креатинфосфокиназы (КФК) в зависимости от принимаемой дозы выявлено у пациентов, принимавших розувастатин, но в большинстве случаев эти проявления были незначительными, бессимптомными и временными. Если содержание КФК в 5 раз превышает верхнюю границу нормы, то лечение следует прекратить (см. раздел 12).

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* как и при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, повышение активности «печеночных» трансаминаз в зависимости от принимаемой дозы было выявлено у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. При этом в большинстве случаев это повышение было незначительным бессимптомным и преходящим.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих НЛР:

- сексуальная дисфункция;

- в исключительно редких случаях интерстициальное заболевание легких, особенно при длительной терапии (см. раздел 12).

Частота случаев рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и печени (преимущественно повышение активности «печеночных» трансаминаз) была выше при применении дозы 40 мг.

#### *Дети и подростки*

У детей и подростков после упражнений или значительных физических нагрузок чаще, чем у взрослых, отмечали повышение КФК  $> 10$  x ВГН и мышечные симптомы (см. раздел 12).

### 10. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Розувастатин противопоказан при следующих состояниях:

- у пациентов с гиперчувствительностью к розувастатину или к любому из вспомогательных веществ
- у пациентов с заболеванием печени в активной фазе, включая необъяснимые постоянные повышения сывороточных трансаминаз и любое повышение трансаминаз сыворотки, в 3 раза превышающее верхние границы нормы (ВГН)
- у пациентов с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин)
- у пациентов с миопатией
- у пациентов, одновременно получающих циклоспорин
- во время беременности и в период лактации, у женщин детородного возраста, не использующих соответствующие меры контрацепции

Доза 40 мг противопоказана пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии/рабдомиолиза.

К таким факторам относятся следующие:

- умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина  $< 60$  мл/мин)
- гипотиреоз
- личный или семейный анамнез, включающий наследственные заболевания мышц
- токсическое воздействие на мышцы в анамнезе при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов
- злоупотребление алкоголем
- ситуации, при которых может возникнуть увеличение концентрации в плазме крови
- пациенты азиатского происхождения
- сопутствующее применение фибратов.

(см. разделы 6, 12 и 13)

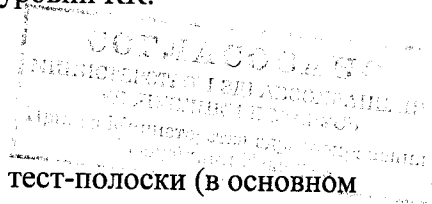
### 11. ПЕРЕДОЗИРОВКА

В случае передозировки специфическое лечение отсутствует. В случае передозировки показано симптоматическое лечение и поддерживающая терапия по мере необходимости. Следует контролировать функцию печени и уровни КК. Эффективность гемодиализа маловероятна.

### 12. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

#### Эффекты в отношении почек

Протеинурия, обнаруживаемая при тестировании с помощью тест-полоски (в основном тубулярная), наблюдалась у пациентов, получавших высокие дозы розувастатина, в частности дозу 40 мг, и была преходящей или наблюдалась периодически в



большинстве случаев. Протеинурия не была предвестником развития острой или прогрессирующей почечной недостаточности (см. раздел 9). Частота серьезных явлений со стороны почек в пострегистрационном периоде была выше при применении дозы 40 мг. Следует учитывать необходимость проведения оценки функции почек в ходе рутинного наблюдения за пациентами, получающими дозу 40 мг.

#### Эффекты в отношении скелетных мышц

Эффекты со стороны скелетных мышц, такие как миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз были зарегистрированы при применении розувастатина во всех дозировках и, в частности, дозы > 20 мг.

Очень редкие случаи рабдомиолиза были зарегистрированы при применении эзетимиба в сочетании с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Нельзя исключить фармакодинамические взаимодействия (см. раздел 13), применять препараты в комбинации следует с осторожностью.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота случаев рабдомиолиза, связанных с розувастатином в пострегистрационном периоде, была выше при применении дозы 40 мг.

#### *Определение уровня креатинкиназы*

Уровень креатинкиназы (КК) не следует определять после тяжелой физической нагрузки или при наличии любых вероятных альтернативных причин повышения КК, поскольку это может затруднять интерпретацию результата. Если уровни КК значительно повышены на исходном уровне (> 5xВГН), следует выполнить подтверждающий тест в течение 5-7 дней. Если повторный тест подтверждает исходный уровень КК > 5xВГН, начинать лечение не следует.

#### *До лечения*

Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует назначать с осторожностью у пациентов с наличием факторов, предрасполагающих к развитию миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся следующие:

- нарушение функции почек
- гипотиреоз
- личный или семейный анамнез, включающий наследственные заболевания мышц
- токсическое воздействие на мышцы в анамнезе при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов
- злоупотребление алкоголем
- возраст старше 70 лет
- ситуации, при которых может возникнуть увеличение концентрации препарата в плазме (см. разделы 6, 8 и 13)
- сопутствующее применение фибратов.

У подобных пациентов риск лечения следует оценивать с учетом возможной пользы; кроме того, рекомендуется клинический мониторинг. Если уровень КК существенно повышен на исходном уровне (> 5xВГН), лечение начинать не следует.

#### *Во время лечения*

Пациентов следует попросить немедленно сообщать о появлении необъяснимых болей в мышцах, слабости или судорог, особенно если они сочетаются с недомоганием или лихорадкой. У этих пациентов следует измерять уровни КК. Терапию следует прекратить, если уровень КК значительно повышен (> 5xВГН) или если мышечные симптомы тяжелые и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровни

КК  $\leq$  5xВГН). Если симптомы разрешились и уровни КК восстановились до нормальных, следует рассмотреть возобновление лечения розувастатином или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в самой низкой дозе на фоне тщательного мониторинга. У пациентов, у которых не наблюдается симптомов, рутинный мониторинг уровня КК не является необходимым. Отмечались очень редкие сообщения о случаях иммунологически опосредованной некротической миопатии (ИОНМ) во время или после лечения статинами, в том числе розувастатином. Клинически ИОНМ характеризуется слабостью проксимальных мышц и повышением уровня креатинкиназы в сыворотке, которые сохраняются несмотря на прекращение лечения статинами.

В клинических испытаниях не было выявлено свидетельств усиления эффектов со стороны скелетных мышц у небольшого числа пациентов, получавших розувастатин и сопутствующую терапию. Тем не менее, увеличение числа случаев миозита и миопатии было отмечено у пациентов, получающих другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, азоловые противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и макролиды. Гемфиброзил повышает риск развития миопатии при применении одновременно с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому, применение комбинации розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Пользу от дальнейших изменений уровней липидов при комбинированном применении розувастатина с фибратами или ниацином следует тщательно оценить относительно потенциальных рисков применения таких комбинаций. Применение дозы розувастатина 40 мг противопоказано при одновременном применении фибратов (см. разделы 13 и 9). Розувастатин не следует применять у любых пациентов с острым серьезным состоянием, свидетельствующим о наличии миопатии или предрасполагающим к развитию почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (например, сепсис, гипотензия, крупное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судороги).

#### Эффекты со стороны печени

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, розувастатин следует с осторожностью применять у пациентов, которые употребляют чрезмерное количество алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевания печени.

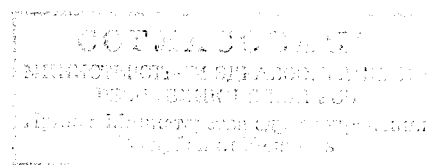
Рекомендуется определять показатели функции печени перед началом лечения и через 3 месяца после начала лечения. Лечение розувастатином должно быть прекращено или доза должна быть уменьшена в случае, если уровень сывороточных трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. Частота случаев серьезных явлений со стороны печени (в основном повышение уровня печеночных трансаминаз) в пострегистрационном периоде была выше при применении дозы 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, связанной с гипотиреозом или нефротическим синдромом, следует провести лечение основного заболевания до начала терапии розувастатином.

#### Расовая принадлежность

Фармакокинетические исследования показали увеличение экспозиции у пациентов азиатского происхождения по сравнению с представителями европеоидной расы (см. разделы 6, 8 и 10).

#### Ингибиторы протеазы



Увеличение системной экспозиции розувастатина наблюдалось у пациентов, получающих розувастатин одновременно с различными ингибиторами протеаз в сочетании с ритонавиром. Во время начала лечения розувастатином и при титровании дозы у пациентов, получающих ингибиторы протеаз, следует оценивать как преимущества гиполипидемического эффекта розувастатина у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ингибиторы протеаз, так и возможное увеличение концентраций розувастатина в плазме. Одновременное применение с ингибиторами протеаз не рекомендуется, если не была проведена коррекция дозы розувастатина (см. разделы 8 и 13).

#### Фузидовая кислота

Препарат Ромазик нельзя назначать совместно с системными лекарственными формами фузидовой кислоты или в пределах 7 дней после прекращения лечения фузидовой кислотой. У пациентов, у которых применение системного препарата фузидовой кислоты признано необходимым, лечение статином должно быть прекращено на период лечения фузидовой кислотой. Имеются сообщения о развитии рабдомиолиза (в том числе нескольких случаев со смертельным исходом) у пациентов, получающих комбинированное лечение фузидовой кислотой и статинами (см. раздел 13). Пациенту следует рекомендовать незамедлительно обратиться к врачу при возникновении любых симптомов мышечной слабости, боли или болезненности.

Терапию статином можно возобновить через семь дней после последней дозы фузидовой кислоты.

В исключительных обстоятельствах, когда требуется длительное системное применение фузидовой кислоты, например - для лечения тяжелых инфекций, необходимость совместного применения препарата Ромазик и фузидовой кислоты необходимо оценивать только на индивидуальной основе и при тщательном медицинском наблюдении.

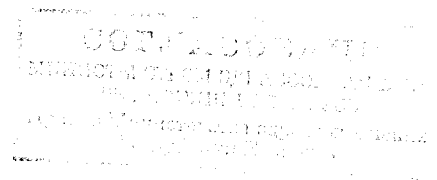
#### Интерстициальное заболевание легких

Отдельные случаи интерстициального заболевания легких были зарегистрированы при применении некоторых статинов, особенно при длительной терапии (см. раздел 9). Симптомы могут включать одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (утомляемость, потеря веса и лихорадка). Если возникает подозрение на наличие интерстициального заболевания легких, терапию статинами следует прекратить.

#### Сахарный диабет

Некоторые данные свидетельствуют о том, что препараты класса статинов повышают содержание глюкозы в крови, и у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета в будущем это может привести к гипергликемии, которая требует стандартной терапии диабета. Однако этот риск компенсируется снижением сосудистого риска при применении статинов, и поэтому не является причиной для прекращения лечения статинами. Пациенты из группы риска (уровень глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, гипертензия) подлежат тщательному клиническому и биохимическому мониторингу в соответствии с национальными стандартами.

В исследовании JUPITER зарегистрированная общая частота сахарного диабета составила 2,8% при применении розувастатина и 2,3% в группе плацебо, в основном у пациентов с уровнем глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л.



### Детская популяция

Оценка линейного роста (высоты), веса, ИМТ (индекса массы тела) и вторичных признаков полового созревания по шкале Таннера у детей от 6 до 17 лет, принимающих розувастатин, ограничена двухлетним периодом. После двух лет лечения в рамках исследования не выявлено влияния препарата на рост, вес, ИМТ или половое созревание (см. раздел 6).

В клиническом исследовании с участием детей и подростков, получавших розувастатин в течение 52 недель, в сравнении с данными клинических исследований у взрослых, чаще наблюдалось более чем 10-кратное превышение верхней границы нормы уровня креатинкиназы, а также мышечные симптомы после физической нагрузки или повышенной физической активности (см. раздел 9).

### Нарушение переносимости лактозы

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат.

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

Розувастатин противопоказан для применения во время беременности и лактации. Женщины, способные к деторождению, должны применять соответствующие меры контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина имеют важное значение для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от лечения во время беременности. Исследования, проведенные на животных, предоставили ограниченные данные о репродуктивной токсичности. Если у пациентки наступает беременность во время применения данного препарата, лечение следует немедленно прекратить.

Розувастатин выделяется с грудным молоком у крыс. Данные по экскреции с молоком у человека отсутствуют (см. раздел 10).

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы**

Исследования с целью определения влияния розувастатина на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами не проводились. Однако, на основании фармакодинамических свойств, розувастатин вряд ли будет оказывать подобное влияние.

При управлении автотранспортом и работе с механизмами следует учитывать, что прием препарата может сопровождаться головокружением.

## **13. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

### ***Влияние одновременно применяемых препаратов на фармакокинетику розувастатина***

#### Ингибирование белков-переносчиков:

Розувастатин является субстратом некоторых белков-переносчиков, включая переносчик OATP1B1, участвующий в захвате веществ печенью, и эффлюксный переносчик BCRP. Одновременное применение розувастатина с лекарственными средствами, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может привести к повышению концентрации розувастатина в плазме и повышенному риску миопатии (см. разделы 8, 12 и 13 – таблица 3).

Циклоспорин:

При сопутствующем применении розувастатина и циклоспорина показатели AUC розувастатина были в среднем в 7 раз выше, чем у здоровых добровольцев (см. таблицу 3). Розувастатин противопоказан пациентам, одновременно получающим циклоспорин (см. раздел 10).

Одновременное применение не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина.

Ингибиторы протеаз:

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеаз может сильно увеличить экспозицию розувастатина (см. таблицу 3). Например, в исследовании фармакокинетики совместное применение 10 мг розувастатина с комбинированным препаратом двух ингибиторов протеаз (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев ассоциировалось с примерно 3-кратным и 7-кратным увеличением равновесных показателей AUC и  $C_{max}$  розувастатина соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеаз может рассматриваться после тщательной оценки коррекции дозы розувастатина с учетом ожидаемого повышения экспозиции розувастатина (см. разделы 8, 12 и 13 – таблица 3).

Эзетимиб:

Одновременное применение розувастатина 10 мг и эзетимиба 10 мг привело к 1,2-кратному увеличению показателя AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (таблица 3). Тем не менее, нельзя исключить фармакодинамические взаимодействия между розувастатином и эзетимибом, которые могут приводить к нежелательным эффектам (см. раздел 12).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты:

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила привело к 2-кратному увеличению показателей  $C_{max}$  и AUC розувастатина (см. раздел 12).

На основании данных специальных исследований взаимодействий, значимые фармакокинетические взаимодействия с фенофибратами не ожидаются, однако могут происходить фармакодинамические взаимодействия.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в гиполипидемических дозах ( $\geq 1$  г/сутки) повышают риск развития миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы; вероятно, это связано с тем, что они могут вызывать миопатию при отдельном применении.

Применение дозы розувастатина 40 мг противопоказано при одновременном применении фибратов (см. раздел 10 и 12). Эти пациенты также должны начинать лечение с дозы 5 мг.

Антациды:

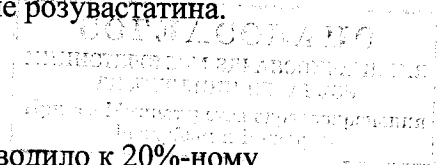
Одновременное применение розувастатина с антацидной суспензией, содержащей алюминий и гидроксид магния, приводит к снижению концентрации розувастатина в плазме крови приблизительно на 50%.

Этот эффект уменьшался при приеме антацида через 2 часа после розувастатина.

Клиническая значимость этого взаимодействия не изучалась.

Эритромицин:

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводило к 20%-ному снижению AUC и 30%-ному снижению  $C_{max}$  розувастатина. Это взаимодействие может



быть связано с увеличением сократительной способности кишечника, вызванной эритромицином.

Ферменты цитохрома P450:

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что розувастатин не является ингибитором или индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Таким образом, лекарственные взаимодействия в результате опосредованного цитохромом P450 метаболизма не ожидаются. Не наблюдается клинически значимых взаимодействий между розувастатином и флуконазолом (ингибитор CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитор CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина (см. также таблицу 3):

При необходимости одновременного применения розувастатина с другими лекарственными средствами, которые увеличивают экспозицию розувастатина, дозу розувастатина следует скорректировать. Лечение следует начинать с дозы розувастатина 5 мг один раз в сутки, если ожидается увеличение экспозиции (AUC) примерно в 2 раза или более. Максимальная суточная доза розувастатина должна быть скорректирована таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую при применении дозы 40 мг в сутки без взаимодействующих лекарственных препаратов, например, 20 мг розувастатина с гемфиброзилом (1,9-кратное увеличение) или 10 мг розувастатина с комбинацией атаканавира/ритонавира (3,1-кратное увеличение).

Таблица 3 Влияние одновременно применяемых лекарственных препаратов на экспозицию розувастатина (AUC; в порядке уменьшения интенсивности) по данным опубликованных клинических исследований

Схема применения взаимодействующего препарата	Схема применения розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Циклоспорин 75-200 мг два раза в сутки, 6 месяцев	10 мг один раз в сутки, 10 дней	7,1-кратное ↑
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки, 8 дней	10 мг, однократная доза	3,1-кратное ↑
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней	20 мг один раз в сутки, 7 дней	2,1-кратное ↑
Гемфиброзил 600 мг два раза в сутки, 7 дней	80 мг, однократная доза	1,9-кратное ↑
Элтромбопаг 75 мг один раз в сутки, 10 дней	10 мг, однократная доза	1,6-кратное ↑
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	1,5-кратное ↑
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг два раза в сутки, 11 дней	10 мг, однократная доза	1,4-кратное ↑
Дронедарон 400 мг два раза в сутки	Данные отсутствуют	1,4-кратное ↑
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, однократная доза	1,4-кратное ↑**
Эзетимиб 10 мг один раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	1,2-кратное ↑**
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг два	10 мг, однократная	↔

раза в сутки, 8 дней	доза	
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг, однократная доза	↔
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Рифампин 450 мг один раз в сутки, 7 дней	20 мг, однократная доза	↔
Кетоконазол 200 мг два раза в сутки, 7 дней	80 мг, однократная доза	↔
Флуконазол 200 мг один раз в сутки, 11 дней	80 мг, однократная доза	↔
Эритромицин 500 мг четыре раза в сутки, 7 дней	80 мг, однократная доза	28% ↓
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг, однократная доза	47% ↓
<p>* Данные, указывающие на х-кратное изменение, представляют собой простое соотношение между совместным применением и монотерапией розувастатином. Данные, приведенные в виде процентных изменений, представляют собой процентное различие по сравнению с монотерапией розувастатином. Увеличение обозначается как «↑», отсутствие изменений обозначается как «↔», уменьшение обозначается как «↓».</p> <p>** Некоторые исследования взаимодействий были проведены с применением различных доз розувастатина, в таблице показаны наиболее значимые соотношения.</p>		

***Влияние розувастатин на одновременно применяемые лекарственные препараты***  
***Антагонисты витамина К:***

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало лечения или повышение дозы розувастатина у пациентов, получающих одновременное лечение антагонистами витамина К (например, варфарин или другие антикоагулянты группы кумарина), может привести к увеличению Международного Нормализованного Отношения (МНО). Прекращение лечения или уменьшение дозы розувастатина может привести к уменьшению МНО. В таких ситуациях желательно проводить соответствующий мониторинг МНО.

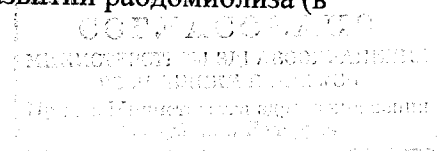
***Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия (ЗГТ):***

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов приводило к увеличению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Данное повышение уровней в плазме следует учитывать при выборе дозировки перорального контрацептива. Отсутствуют фармакокинетические данные у пациентов, получающих сопутствующую терапию розувастатином и ЗГТ, поэтому подобный эффект не может быть исключен. Однако данное сочетание широко применялось у женщин в клинических испытаниях и хорошо переносилось.

***Другие лекарственные средства***

***Фузидовая кислота***

Риск миопатии, в том числе рабдомиолиза, может возрастать при совместном применении системной фузидовой кислоты и статинов. Механизм этого взаимодействия (является ли оно фармакодинамическим или фармакокинетическим или тем и другим) все еще неизвестен. Имеются сообщения о развитии рабдомиолиза (в



том числе нескольких случаев со смертельным исходом) у пациентов, получающих эту комбинацию.

У пациентов, у которых применение системного препарата фузидовой кислоты признано необходимым, лечение розувастатином должно быть прекращено на период лечения фузидовой кислотой. См. также раздел 12

Дигоксин:

На основании данных специальных исследований взаимодействий, клинически значимого взаимодействия с дигоксином не ожидается.

**Применение у детей**

Исследования по взаимодействию с другими лекарственными средствами проводились только у взрослых пациентов. Интенсивность взаимодействий у детей не изучалась.

**14. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОК ГОДНОСТИ**

Препарат не требует каких-либо особых условий хранения.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности: 2 года.

Не применять лекарственное средство по истечении срока годности, указанного на упаковке. Срок годности означает последний день указанного месяца.

**15. УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

По рецепту.

**16. УПАКОВКА**

Лекарственное средство упаковано по 30 штук (3 блистера по 10 таблеток) в блистеры из фольги Ал/ОПА/Ал/ПВХ, которые помещают вместе с инструкцией по применению в картонную коробку с набивкой текста этикетки и штрих-кодом.

**17. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

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

