

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**РОЗУВАСТАТИН-АЛИУМ**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** РОЗУВАСТАТИН-АЛИУМ

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** розувастатин

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

**Состав**

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

*действующее вещество:* розувастатин кальция 5,315 мг/10,63 мг/21,26 мг/42,52 мг (в пересчете на розувастатин 5 мг/10 мг/20 мг/40 мг);

*вспомогательные вещества:* кальция гидрофосфата дигидрат, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), кросповидон, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат;

*вспомогательные вещества для оболочки:* Опадрай П 85F34555 розовый [спирт поливиниловый, макрогол, тальк, титана диоксид, алюминиевый лак на основе красителя очаровательного красного, алюминиевый лак на основе красителя азорубина алюминиевый лак на основе красителя солнечный закат желтый].

**Описание**

*Дозировка 5 мг и 20 мг:* круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

*Дозировка 10 мг и 40 мг:* двояковыпуклые таблетки продолговатой формы со скругленными концами, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с риской.

На поперечном разрезе ядро таблеток всех дозировок белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**

Гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор

**Код АТХ:** С10АА07

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

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

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

Розувастатин снижает повышенные концентрации холестерина-ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина-липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-I), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-I. Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии розувастатином, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном приёме препарата.

#### *Клиническая эффективность*

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии, вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в том числе, у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией. У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема розувастатина в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получающих розувастатин в дозе 20-80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля (исследование с участием 435 пациентов). После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии), отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53 %. У 33 % пациентов достигается концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих розувастатин в дозе 20 мг и 40 мг, среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляет 22 %.

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до

817 мг/дл, получавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг один раз в сутки в течение шести недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания триглицеридов и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении содержания ХС-ЛПВП (*см. также раздел «Особые указания»*).

В клиническом исследовании с участием 984 пациентов в возрасте 45 – 70 лет с низким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10 %), средней концентрацией ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом (который оценивался по толщине комплекса «интима-медиа» сонных артерий – ТКИМ) изучалось влияние розувастатина на толщину комплекса «интима-медиа». Пациенты получали розувастатин в дозе 40 мг/сутки либо плацебо в течение 2 лет. Терапия розувастатином значительно замедляла скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием на  $-0,0145$  мм/год [95 % доверительный интервал от  $-0,0196$  до  $-0,0093$ ;  $p < 0,001$ ]. По сравнению с исходными значениями в группе розувастатина было отмечено уменьшение максимального значения ТКИМ на  $0,0014$  мм/год ( $0,12$  %/год (недостойное различие)) по сравнению с увеличением этого показателя на  $0,0131$  мм/год ( $1,12$  %/год ( $p < 0,001$ )) в группе плацебо. До настоящего времени прямой зависимости между уменьшением ТКИМ и снижением риска сердечно-сосудистых событий продемонстрировано не было. Данное исследование проводилось у пациентов с низким риском ишемической болезни сердца (ИБС), для которых доза розувастатина 40 мг не является рекомендованной. Доза розувастатина 40 мг должна назначаться пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Результаты другого клинического исследования у 17802 пациентов показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений (252 в группе плацебо по сравнению с 142 в группе розувастатина) ( $p < 0,001$ ) со снижением относительного риска на 44%. Эффективность терапии была отмечена через 6 первых месяцев применения розувастатина. Отмечено статистически значимое снижение на 48 % комбинированного критерия, включавшего смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт и инфаркт миокарда (соотношение рисков: 0,52, 95 %, доверительный интервал 0,40-0,68,  $p < 0,001$ ), уменьшение на 54 % возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда (соотношение рисков: 0,46, 95 %, доверительный интервал 0,30-0,70) и на 48 % - фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20 % в группе розувастатина (соотношение рисков: 0,80, 95 %, доверительный интервал 0,67-

0,97,  $p = 0,02$ ). Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, был, в целом, схож с профилем безопасности в группе плацебо.

### **Фармакокинетика**

*Абсорбция и распределение.* Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

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

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

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

*Линейность.* Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

### **Особые популяции пациентов**

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

*Этнические группы.* Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация-время») и  $C_{max}$  (максимальной концентрации в плазме крови) розувастатина у пациентов

монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европейцами. У индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и  $C_{\max}$  в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европейцев и представителей негроидной расы.

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

*Печеночная недостаточность.* У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличение  $T_{1/2}$  розувастатина у пациентов с 7-ю баллами и ниже по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с 8-ю и 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение  $T_{1/2}$ , по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

*Генетический полиморфизм.* Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), в том числе, розувастатин, связываются с транспортными белками OAT31B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

### **Показания к применению**

- Первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.
- Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна.
- Гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете.

- Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП.
- Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка ( $\geq 2$  мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

### **Противопоказания**

*Для препарата РОЗУВАСТАТИН-АЛИУМ в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг:*

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (так как препарат содержит лактозу);
- возраст до 18 лет;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);
- выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный приём циклоспорина;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции;
- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений;

*Для препарата РОЗУВАСТАТИН-АЛИУМ в суточной дозе 40 мг:*

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- возраст до 18 лет;
- одновременный приём циклоспорина;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);

- пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно:
- почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
- миотоксичность на фоне приёма других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
- одновременный приём фибратов;
- пациентам монголоидной расы.

### **С осторожностью**

*Для препарата РОЗУВАСТАТИН-АЛИУМ в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг:* наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременное применение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

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

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

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

#### *Беременность*

Препарат РОЗУВАСТАТИН-АЛИУМ противопоказан при беременности.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

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

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

#### *Период грудного вскармливания*

Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного вскармливания его применение противопоказано, поэтому применение препарата в период грудного вскармливания следует прекратить.

#### **Способ применения и дозы**

Внутрь, не разжевывая и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат может назначаться в любое время суток независимо от приема пищи.

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

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 мг или 10 мг препарата РОЗУВАСТАТИН-АЛИУМ 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией холестерина и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости доза может быть увеличена до большей через 4 недели.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг, по сравнению с более низкими дозами препарата (*см. раздел «Побочное действие»*), увеличение дозы до 40 мг, после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4-х недель терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме дозы 20 мг, и которые будут



находиться под наблюдением специалиста. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

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

*Пациенты пожилого возраста.* Не требуется коррекции дозы.

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

*Пациенты с печеночной недостаточностью.* Препарат РОЗУВАСТАТИН-АЛИУМ противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе.

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

*Генетический полиморфизм.* У носителей SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с. 421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 с. 421CC. Для пациентов-носителей генотипов с.521CC или с.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата РОЗУВАСТАТИН-АЛИУМ составляет 20 мг 1 раз в сутки.

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

*Сопутствующая терапия.* Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OAT31B1 и BCRP). При одновременном применении препарата РОЗУВАСТАТИН-АЛИУМ с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы ВИЧ протеаз, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром,

лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии, включая рабдомиолиз (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения применения препарата РОЗУВАСТАТИН-АЛИУМ. Если же применение вышеназванных препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом РОЗУВАСТАТИН-АЛИУМ и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».)

### **Побочное действие**

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

Частота развития нежелательных реакций представлена следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$  случаев), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$  случаев), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$  случаев), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$  случаев) и очень редко ( $< 1/10000$  случаев, включая отдельные сообщения). Нежелательные реакции, частоту развития которых не представляется возможным оценить по доступным данным, имеют обозначение «частота неизвестна».

*Со стороны иммунной системы:* редко - реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

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

*Со стороны центральной нервной системы:* часто - головная боль, головокружение.

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

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто - кожный зуд, сыпь, крапивница.

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

При применении розувастатина во всех дозах, особенно в дозах, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия (включая миозит), в редких случаях - рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее.

Дозозависимое повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) наблюдается у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин (в большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным). В случае повышения

активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) терапия должна быть приостановлена.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:*

У пациентов, получавших розувастатин, может выявляться протеинурия; изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1 % пациентов, получающих розувастатин в дозе 10 - 20 мг, и у приблизительно 3 % пациентов, получающих розувастатин в дозе 40 мг. Незначительное изменение количества белка в моче отмечалось при приеме в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* редко - дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз (у незначительного числа пациентов; в большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно).

*Лабораторные показатели:* частота неизвестна - повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.

*Прочее:* часто - астенический синдром.

***В постмаркетинговом периоде сообщалось о следующих нежелательных реакциях при применении розувастатина:***

*Со стороны пищеварительного тракта:* редко - повышение активности «печеночных» трансаминаз; очень редко - желтуха, гепатит; частота неизвестна - диарея.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* очень редко - артралгия; частота неизвестна - иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

*Со стороны центральной нервной системы:* очень редко - полинейропатия, потеря памяти.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* частота неизвестна - кашель, одышка.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* очень редко - гематурия.

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* частота неизвестна - синдром Стивенса-Джонсона.

*Со стороны половых органов и молочной железы:* частота неизвестна - гинекомастия.

*Со стороны системы кроветворения:* частота неизвестна – тромбоцитопения.

*Прочие:* частота неизвестна - периферические отеки.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих нежелательных реакциях: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная

дисфункция. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов (см. раздел «Особые указания»).

### **Передозировка**

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

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

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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

##### *Ингибиторы транспортных белков.*

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

##### *Циклоспорин.*

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев. (см. таблицу 1). Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Препарат РОЗУВАСТАТИН-АЛИУМ противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).

##### *Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).*

Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный приём ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. таблицу 1). Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению AUC<sub>0-24</sub> и C<sub>max</sub> розувастатина соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ при лечении пациентов с вирусом

иммунодефицита человека (ВИЧ) не рекомендуется (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания», таблицу 1).

#### *Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства.*

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза максимальной концентрации розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина. (см. раздел «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратами, возможно фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном использовании с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при использовании в качестве монотерапии (см. раздел «Особые указания»).

При одновременном приёме розувастатина с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) пациентам рекомендуется начальная доза розувастатина 5 мг, прием в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

#### *Эзетимиб.*

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 1). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия розувастатина и эзетимибом.

#### *Антациды.*

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

#### *Эритромицин.*

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

*Изоферменты цитохрома P450.*

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

*Фузидовая кислота.*

Исследований по изучению взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводилось. Как и при приеме других статинов, были получены постмаркетинговые сообщения о случаях рабдомиолиза при совместном приеме розувастатина и фузидовой кислоты. Необходимо пристально наблюдать за пациентами. При необходимости возможно временное прекращение приема розувастатина.

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

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

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

<b>Режим сопутствующей терапии</b>	<b>Режим приема розувастатина</b>	<b>Изменение AUC розувастатина*</b>
Циклопорин 75-200 мг 2 раза и сутки,	10 мг 1 раз в сутки,	Увеличение в 7,1 раза

6 месяцев	10 дней	
Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Симепревир 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,8 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки/дасабувир 400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки	5 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг однократно, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 ч	20 мг однократно	Увеличение в 2,0 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедароп 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза**
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза**
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений

Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампин 450 мг 1 раз в сутки. 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%

\*Данные представлены в виде x-кратного изменения AUC, отражающего соотношение показателей AUC при одновременном применении розувастатина и лекарственных препаратов к AUC в случае монотерапии розувастатином. Данные, представленные в виде изменения в %, отражают разницу показателей AUC (%) при одновременном применении розувастатина с лекарственными препаратами и монотерапией розувастатином.

\*\*Было проведено несколько исследований по изучению взаимодействия с применением различных доз розувастатина, в таблице 1 представлены наиболее значимые изменения.

*Влияние применения розувастатина на другие препараты.*

*Антагонисты витамина К.*

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

*Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия.*

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

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



## **Особые указания**

### *Мочевыделительная система*

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

### *Опорно-двигательный аппарат*

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

### *Определение креатинфосфокиназы (КФК)*

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

### *До начала терапии*

При назначении розувастатина, также как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза, необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

### *Во время терапии*

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно повышена (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже, если активность КФК в 5 раз меньше по сравнению с верхней границей нормы). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении розувастатина или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом.

Рутинный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

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

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение розувастатина и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при одновременном применении розувастатина и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказано одновременное применение фибратов и розувастатина в дозе 40 мг.

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

#### *Печень*

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Следует прекратить прием розувастатина или уменьшить его дозу, если активность трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

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

#### *Этнические группы*

В ходе фармакокинетических исследований среди китайских и японских пациентов отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов – европеоидов. Следует учитывать данный

факт при назначении розувастатина данным группам пациентов (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы»).

#### *Ингибиторы протеазы ВИЧ*

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

#### *Интерстициальное заболевание легких*

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

#### *Сахарный диабет 2-го типа*

У пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатином ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа.

#### *Лактоза*

В состав препарата входит лактозы моногидрат, поэтому препарат не следует принимать у пациентов при непереносимости лактозы, дефиците лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

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

Исследования по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились.

Так как во время терапии розувастатином может возникать головокружение, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **Форма выпуска**

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

По 7, 10, 14, 15, 20 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2 или 4 контурных ячейковых упаковки по 7, 10, 14, 15, 20 или 30 таблеток или по 3 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года. Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

АО «АЛИУМ», Российская Федерация.

Московская обл., г.о. Серпухов, рп. Оболенск, тер. Квартал Б, д. 34;

Московская обл., г.о. Серпухов, рп. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

*Выпускающий контроль качества*

Московская обл., г.о. Серпухов, рп. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2, стр. 1

**Организация, принимающая претензии**

АО «АЛИУМ», Российская Федерация.

142279, Московская обл., г. Серпухов, рп. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2

Тел.: (4967) 36-01-07.

[aliumpharm.ru](http://aliumpharm.ru)