



**ИНСТРУКЦИЯ
для пациентов**

по медицинскому применению препарата
РОЗУКАРД® (ROSUCARD®)

Внимательно прочитайте этот листок-вкладыш перед началом приема лекарственного препарата. Сохраняйте этот листок-вкладыш. Вам может понадобиться перечитать его снова. Если у Вас возникнут дополнительные вопросы, проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом. Этот препарат предназначен лично Вам, поэтому не следует передавать его другим лицам. Это может нанести вред их здоровью, даже если симптомы их заболевания схожи с теми, которые наблюдаются у Вас.

Торговое название препарата: РОЗУКАРД®

Международное непатентованное название: Розувастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

Таблетки 10 мг:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество

Розувастатин - 10 мг (в виде розувастатина кальция – 10,4 мг).

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Пленочная оболочка

Гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титана диоксид (Е 171), тальк, железа оксид красный (Е 172).

Таблетки 20 мг:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество

Розувастатин - 20 мг (в виде розувастатина кальция – 20,8 мг).

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Пленочная оболочка

Гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титана диоксид (Е 171), тальк, железа оксид красный (Е 172).

ОПИСАНИЕ

Таблетки 10 мг: светло-розовые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с делительной риской.

Таблетки 20 мг: розовые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Гипохолестеринемические и гипотриглицеридемические препараты.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ: С10АА07

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение гиперхолестеринемии

Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая гетерозиготную форму наследственной гиперхолестеринемии) или смешанная дислипидемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете при неэффективности диетотерапии и других немедикаментозных методов (например, физическая нагрузка и снижение массы тела) у взрослых, подростков и детей старше 10 лет.

Гомозиготная форма наследственной гиперхолестеринемии в качестве дополнения к диете при неэффективности диетотерапии и других видов лечения, направленных на снижение уровня липопротеидов (например, ЛПНП-аферез) или при невозможности применения такой терапии.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

У пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца, но с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (возраст ≥ 50 лет у мужчин и ≥ 60 лет у женщин, высокочувствительный СРБ ≥ 2 мг/л, а также наличие, по крайней мере, одного из дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как, артериальная гипертензия, низкий уровень холестерина ЛПВП, курение, или семейная история преждевременной ишемической болезни сердца) *розувастатин показан* для того, чтобы:

- уменьшить риск инсульта;
- уменьшить риск инфаркта миокарда;
- уменьшить риск процедур артериальной реваскуляризации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к розувастатину или другим компонентам препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая постоянные подъемы уровней трансаминаз в сыворотке крови неясной этиологии и любое повышение сывороточных трансаминаз, превышающее трехкратное значение верхней границы нормы;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- миопатия;
- прием циклоспорина;
- беременность и лактация, а также женщины детородного возраста, не использующие надежные методы контрацепции.

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

- умеренная степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- мышечные расстройства в анамнезе пациента или семейном анамнезе;
- наличие анамнеза токсичного действия на мускулатуру при приеме другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы или фибрата;
- алкогольная зависимость;
- ситуации, при которых возможно увеличение плазменных концентраций;
- монголоидная раса;
- совместное применение с фибратами (см. разделы *Особые указания*, *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

ДОЗИРОВАНИЕ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

До начала лечения пациент должен быть переведен на стандартную диету, понижающую уровень холестерина, и должен придерживаться этой диеты до окончания лечения. Доза подбирается индивидуально для каждого пациента в зависимости от цели лечения и ответной реакции на проводимую терапию.

Розувастатин принимают в любое время суток вне зависимости от приема пищи.

Лечение гиперхолестеринемии

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 или 10 мг один раз в сутки, как для пациентов, не получавших ранее статины, так и для пациентов, получавших ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Прием дозы в 5 мг может быть осуществлен путем деления таблетки 10 мг на две части по делительной риске.

При выборе начальной дозы следует учитывать уровень холестерина и риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также возможное развитие побочных эффектов (см. разделы *Особые указания* и *Побочное действие*). При необходимости, через 4 недели может быть проведено изменение режима дозирования. Пациентам с тяжелой формой гиперхолестеринемии с высоким риском осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, с семейной гиперхолестеринемией), у которых доза 20 мг не дала адекватного клинического эффекта, и за которыми будет осуществляться дальнейшее врачебное наблюдение (см. раздел *Особые указания*), назначение максимальной дозы 40 мг должно быть осуществлено после 4-х недельного срока лечения. С учетом увеличения количества побочных эффектов при приеме препарата в дозе 40 мг, по сравнению с более низкими дозировками (см. раздел *Побочное действие*), рекомендуется наблюдение у специалиста при повышении дозы препарата до 40 мг.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендуемая доза розувастатина – 20 мг в сутки.

Применение у детей

Применение розувастатина у детей может осуществляться только под наблюдением специалистов здравоохранения.

Дети и подростки в возрасте от 10 до 17 лет (мальчики с показателем 2 и более по шкале Таннера, девушки, в возрасте не менее 1 года после начала менархе)

Начальная доза розувастатина для детей и подростков с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией составляет 5 мг один раз в сутки. Диапазон доз составляет 5-20 мг один раз в сутки. Доза подбирается индивидуально для каждого пациента в зависимости от ответной реакции ребенка на проводимую терапию. Дети и подростки должны быть переведены на стандартную диету, понижающую уровень холестерина, этой диеты следует придерживаться до окончания лечения. Безопасность и эффективность доз препарата, превышающих 20 мг в сутки, не были изучены в данной группе пациентов.

Применение препарата в дозе 40 мг не рекомендуется данной группе пациентов.

Дети в возрасте до 10 лет

Опыт применения препарата у детей младше 10 лет ограничен небольшим количеством пациентов (в возрасте от 8 до 10 лет) с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией. Таким образом, розувастатин не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 10 лет.

Применение у пожилых пациентов

Для пациентов старше 70 лет рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг (см. раздел *Особые указания*). Изменения в режиме дозирования у данной группы пациентов не требуется.

Применение пациентами с почечной недостаточностью

Для больных с легкой и средней степенью почечной недостаточности изменений дозы не требуется. Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг для пациентов со средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина <60 мл/мин). Применение препарата в дозе 40 мг у пациентов со средней степенью почечной недостаточности противопоказано. Применение розувастатина противопоказано пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности (см. раздел *Противопоказания*).

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

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

Расовая принадлежность

Усиление системного воздействия наблюдалось у лиц монголоидной расы (см. раздел *Особые указания*). Рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг, назначение дозы 40 мг противопоказано.

Генетический полиморфизм

Известны специфические типы генетических полиморфизмов, которые могут привести к увеличению экспозиции розувастатина. Пациентам с установленными специфическими типами генетического полиморфизма, рекомендуется более низкая суточная доза розувастатина.

Дозирование у пациентов с предрасположенностью к развитию миопатии

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг для пациентов с предрасположенностью к развитию миопатии (см. раздел *Особые указания*). Доза 40 мг противопоказана таким пациентам (см. раздел *Противопоказания*).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нарушение функции почек

Протеинурия, обнаруженная с помощью тест-полоски и, в основном, канальцевая по генезу, наблюдалась у пациентов, получавших более высокие дозы розувастатина, а именно 40 мг. Протеинурия не является предвестником развития острой или прогрессирующей почечной недостаточности (см. раздел *Побочное действие*). Частота серьезных нарушений функции почек, выявленных в постмаркетинговых исследованиях, была выше при дозе 40 мг. Оценка функции почек должна проводиться при рутинном обследовании пациентов, получающих дозу 40 мг.

Нарушения опорно-двигательного аппарата

У пациентов, получавших розувастатин в любых дозах, в особенности в дозах более 20 мг, наблюдались такие побочные эффекты со стороны опорно-двигательного аппарата, как миалгия, миопатия и, реже, рабдомиолиз. Редкие случаи рабдомиолиза наблюдались у пациентов, получавших эзетимиб в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Нельзя исключать фармакодинамическое взаимодействие этих препаратов (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*) и следует с осторожностью относиться к их совместному применению. Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, сообщения о случаях развития рабдомиолиза при применении розувастатина в постмаркетинговый период были в основном связаны с приемом 40 мг розувастатина.

Измерение креатинфосфокиназы (КФК)

Уровень КФК не следует измерять после тяжелых физических нагрузок или при наличии другой причины повышения уровня КФК, т.к. это может привести к неверным результатам. Если исходный уровень КФК значительно повышен (>5-ти кратного превышения верхней границы нормы), должен быть проведен повторный анализ в течение

5-7 дней. Если при повторном анализе подтверждается превышение 5-ти кратного нормального уровня КФК, лечение не может быть начато.

До начала лечения

Назначение розувастатина, как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, с осторожностью показано пациентам с предрасполагающими факторами к развитию миопатии/рабдомиолиза. Такими факторами служат:

- почечная недостаточность;
- гипотиреоз;
- мышечные расстройства в анамнезе пациента или семейном анамнезе;
- оказание токсического действия на мускулатуру ранее при приеме другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы или фибрата;
- алкогольная зависимость;
- возраст старше 70 лет;
- ситуации, при которых возможно увеличение плазменных концентраций;
- совместное применение с фибратами.

У таких пациентов риск терапии должен быть сопоставлен с предполагаемым эффектом, рекомендовано клинический мониторинг. Если исходный уровень КФК превышает 5-ти кратный нормальный уровень КФК, лечение не может быть начато.

Во время лечения

Пациентам рекомендуется немедленно сообщать о необъяснимых болях в мышцах, вялости или слабости, особенно если это сопровождается недомоганием или лихорадкой. У этих пациентов должны быть измерены уровни КФК. Лечение должно быть прекращено, если уровень КФК превышает 5-ти кратный нормальный уровень КФК или если побочные эффекты со стороны мышечной системы значительны и вызывают ежедневное недомогание (даже если уровни КФК не превышают 5-ти кратный нормальный уровень КФК). Если симптомы прекращаются и уровни КФК приходят в норму, терапия розувастатином может быть возобновлена или другой ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы в наименьшей дозе может быть назначен при тщательном наблюдении за пациентом. Рутинный контроль уровня КФК у пациентов без перечисленных симптомов не является необходимым. Сообщалось об очень редких случаях иммуноопосредованной некротической миопатии (ИОНМ) во время или после лечения с применением статинов, в том числе и розувастатина. Для ИОНМ характерно наличие слабости в проксимальных мышцах и повышение уровня сывороточной креатинкиназы, которые сохраняются несмотря на отмену препаратов статинов.

В клинических испытаниях не было получено доказательств увеличения побочных эффектов со стороны опорно-двигательного аппарата в небольшой группе пациентов, получавших розувастатин в сочетании с другими препаратами. Однако, наблюдалось увеличение количества случаев возникновения миозита и миопатии у пациентов, получавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с фибратами, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, противогрибковые препараты группы азолов, ингибиторы протеазы и макролиды. Применение гемфиброзила в сочетании с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, не рекомендуется совместное применение розувастатина с гемфиброзилом. При совместном применении розувастатина с фибратами или ниацином существуют возможные риски развития побочных эффектов, которые должны учитываться при назначении подобных комбинаций. Применение розувастатина в дозе 40 мг противопоказано при совместном использовании с фибратами. (см. разделы *Взаимодействие с другими лекарственными средствами* и *Побочное действие*).

Розувастатин нельзя назначать пациентам с острыми состояниями, способствующими развитию миопатии или с предрасположенностью к развитию почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (например, сепсис, гипотензия, хирургические вмешательства, травма, метаболические, эндокринные и электролитные расстройства; или неконтролируемые судороги).

Побочное воздействие на печень

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, розувастатин должен быть использован с осторожностью у пациентов, потребляющих чрезмерное количество алкоголя или имеющих в анамнезе заболевание печени. Рекомендовано проведение исследования функции печени перед началом лечения и в течение первых 3 месяцев. В тех случаях, когда содержание трансаминаз превышает верхнюю границу нормы в 3 раза, лечение отменяют. Вероятность воздействия на печень (в основном в виде увеличения уровня трансаминаз) выше при дозе 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, вызванной гипотиреозом или нефротическим синдромом, лечение начинают с компенсации основного заболевания (до начала терапии розувастатином).

Расовая принадлежность

Исследования фармакокинетики показали, что на представителей монголоидной расы препарат действует сильнее, чем на представителей европеоидной расы (см. раздел *Дозирование и способ применения*).

Ингибиторы протеаз

Не рекомендуется совместное применение с ингибиторами протеаз (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

Фузидовая кислота

Розувастатин не должен назначаться совместно с формами выпуска фузидовой кислоты для системного применения либо в течение 7 дней после завершения лечения фузидовой кислотой. Если системное применение фузидовой кислоты для лечения пациентов является обязательным, то применение статинов должно быть прекращено на период лечения фузидовой кислотой. Сообщалось о рабдомиолизе (в том числе о некоторых смертельных исходах) у пациентов, получавших фузидовую кислоту и статины в комбинации. Пациенту следует немедленно обратиться к врачу, если у него возникнут какие-либо симптомы мышечной слабости, боли или болезненности в мышцах.

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

В исключительных случаях, когда необходимо длительное системное применение фузидовой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость совместного применения розувастатина и фузидовой кислоты следует рассматривать под тщательным медицинским наблюдением в каждом конкретном случае.

Интерстициальные заболевания легких

В исключительных случаях при использовании некоторых статинов, особенно при длительном лечении, сообщалось об интерстициальных заболеваниях легких (см. раздел *Побочное действие*). Также могут наблюдаться затруднение дыхания, сухой кашель и общее ухудшение здоровья (усталость, потеря веса и жар). При подозрении на интерстициальное заболевание легких терапию статинами следует отменить.

Сахарный диабет

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины способны повышать уровень глюкозы в крови, и в случае пациентов с предрасположенностью к сахарному диабету,

могут приводить к уровню гипергликемии, при котором целесообразно назначать лечение сахарного диабета. Однако, польза лечения статинами превышает данный риск, и, следовательно, прекращение терапии статинами не требуется. Пациенты группы риска (уровень глюкозы натощак - 5,6 – 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, гипертония) должны находиться под тщательным клиническим и биохимическим наблюдением в соответствии с национальными требованиями.

В проведенном клиническом исследовании общая частота сообщений о развитии сахарного диабета составила 2,8% в группе розувастатина и 2,3% - в группе плацебо, в основном у пациентов с уровнем глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Дети

Оценка линейного роста (высота), веса, ИМТ (индекс массы тела), и вторичных характеристик полового созревания по шкале Таннера у детей в возрасте от 10 до 17 лет, принимающих розувастатин, ограничивается периодом в 1 год. После 52 недель исследования не обнаружено влияние лечения розувастатином на рост, вес, индекс массы тела или половое созревание. Клинический опыт применения препарата у детей и подростков ограничен, и долгосрочное влияние розувастатина (> 1 года) на половое созревание неизвестно.

В ходе клинических испытаний у детей и подростков, принимающих розувастатин в течение 52 недель, повышение уровня КФК (уровень КФК (>10-ти кратного превышения верхней границы нормы), мышечные симптомы после тренировки или после повышенной физической активности наблюдались чаще, по сравнению с наблюдениями в ходе клинических испытаний у взрослых (см. раздел *Побочное действие*).

Препарат содержит лактозы моногидрат, поэтому прием розувастатина противопоказан пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Применение розувастатина во время беременности может привести к формированию серьезных врожденных дефектов у младенцев. Использование розувастатина запрещено во время беременности и в период лактации (см. раздел *Противопоказания*). Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время приема препарата. Так как уровень холестерина и других продуктов биосинтеза холестерина оказывают значительное влияние на развитие плода, возможный риск при ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу лечения во время беременности. Исследования на животных дают лишь ограниченные данные по репродуктивной токсичности. При наступлении беременности у женщины, принимающей розувастатин, прием препарата должен быть немедленно прекращен.

Розувастатин обнаружен в грудном молоке крыс. Не имеется никаких данных об экскреции препарата вместе с грудным молоком людей (см. раздел *Противопоказания*).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В случае появления симптомов, подобных описанным ниже, пожалуйста, незамедлительно обратитесь к Вашему лечащему врачу!

Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении розувастатина, как правило, легкие и временные. В контролируемых клинических испытаниях, менее 4% пациентов, принимавших розувастатин, прекратили участие в испытаниях по причине неблагоприятных реакций.

На основании данных клинических исследований и обширного пост-маркетингового опыта применения препарата, приведенные в таблице нежелательные реакции классифицированы в зависимости от частоты их возникновения и класса системы органов. Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении розувастатина, классифицированы на категории в зависимости от частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

MedDRA класс системы органов	Частота	Побочный эффект
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек
Нарушения со стороны эндокринной системы	Часто	Сахарный диабет ¹
Нарушения психики	Не известно	Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль Головокружение
	Очень редко	Полинейропатия Потеря памяти
	Не известно	Нарушения сна (включая бессонницу и ночные кошмары)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Не известно	Кашель Отдышка
Нарушения со стороны пищеварительного тракта	Часто	Тошнота Запор Боль в животе
	Редко	Панкреатит
	Не известно	Диарея
Гепатобилиарные расстройства	Редко	Повышение уровня печеночных трансаминаз
	Очень редко	Желтуха Гепатит
Нарушения со стороны кожных покровов	Нечасто	Зуд Сыпь Крапивница
	Не известно	Синдром Стивенса-Джонсона
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Часто	Миалгия
	Редко	Миопатия (включая миозиты) Рабдомиолиз
	Очень редко	Боль в суставах
	Частота неизвестна	Иммуно-опосредованная некротическая миопатия Повреждения сухожилий, иногда осложненные разрывом
Нарушения со стороны мочеполовой системы	Очень редко	Гематурия
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Очень редко	Гинекомастия

Осложнения общего характера и реакции в месте введения	Часто	Астения
	Не известно	Отек

¹ частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, гипертония).

Как и для других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота развития побочных эффектов зависит от дозы препарата.

Со стороны мочеполовой системы: С помощью тест-полоски была обнаружена протеинурия у пациентов, получавших розувастатин. Изменение концентрации белка в моче от отсутствия или следов до ++ или более наблюдались у менее чем 1% пациентов в некоторых случаях во время приема 10 и 20 мг, и приблизительно у 3% пациентов, получавших 40 мг розувастатина. Незначительное повышение белка (от отсутствия и следов до +) наблюдалось при дозе 20 мг. В большинстве случаев, протеинурия снижается или прекращается при продолжении лечения. Данные клинических и постмаркетинговых исследований не выявили связь между протеинурией и острым или прогрессирующим течением заболевания почки.

Гематурия отмечалась у пациентов, получавших розувастатин, но клинические данные указывают на низкую частоту возникновения данного симптома.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: Такие побочные эффекты со стороны скелетной мускулатуры, как мышечная боль, миопатия (включая миозиты) и, реже, рабдомиолиз, сопровождающийся острой почечной недостаточностью, или без нее, наблюдались у пациентов, получавших розувастатин во всех дозировках, в основном при дозе более 20 мг.

Повышение уровня КФК, в зависимости от дозы, наблюдалось у пациентов, получавших розувастатин; в большинстве случаев побочные эффекты были легкими, быстро проходящими или бессимптомными. В том случае, если уровень КФК превышает 5-ти кратный нормальный уровень КФК, прием препарата должен быть прекращен (см. раздел *Особые указания*).

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

Частота возникновения рабдомиолиза, значительных нарушений функции почек и печени (в основном в виде увеличения уровня печеночных ферментов) выше при дозе розувастатина 40 мг.

О следующих неблагоприятных реакциях сообщалось в связи с приемом некоторых статинов:

- Половая дисфункция
- В исключительных случаях – интерстициальное заболевание легких, особенно при длительном лечении (см. раздел *Особые указания*)

Дети

В ходе клинических испытаний у детей и подростков, принимающих розувастатин в течение 52 недель, повышение уровня КФК (>10 -ти кратного превышения верхней границы нормы), мышечные симптомы после тренировки или после повышенной физической активности наблюдались чаще, по сравнению с наблюдениями в ходе клинических испытаний у взрослых (см. раздел *Особые указания*). В отношении других

реакций, профиль безопасности розувастатина у детей и подростков подобен таковому у взрослых.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Немедленно обратитесь к врачу или в отделение скорой помощи в случае передозировки лекарства!

Специального лечения в случае передозировки нет. В случае передозировки пациенту показано симптоматическое лечение и заместительная терапия при необходимости. Следует контролировать функцию печени и уровень КФК. Гемодиализ не дает положительного эффекта.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Обязательно информируйте Вашего лечащего врача обо всех лекарствах, которые Вы принимаете, даже если это происходит от случая к случаю.

Ингибиторы транспортного белка: Розувастатин является субстратом для определенных транспортных белков, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный транспортер BCRP. Совместное применение розувастатина с другими лекарственными средствами, которые являются ингибиторами этих транспортерных белков, может повысить концентрацию розувастатина в плазме и риск развития миопатии.

Циклоспорин: Во время совместной терапии розувастатином и циклоспорином, средняя концентрация в моче розувастатина была в среднем в 7 раз выше, чем у здоровых добровольцев (см. раздел *Противопоказания*).

При совместном применении концентрации циклоспорина в плазме не изменились.

Антагонисты витамина К: Как и для других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало лечения или увеличение дозировки розувастатина пациентам, получающим также антагонисты витамина К (например, варфарин или другой кумариновый антикоагулянт), может привести к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Прекращение приема или уменьшение дозы розувастатина может привести к снижению МНО. В таких случаях желателен соответствующий мониторинг МНО.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты: Совместный прием розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} и AUC розувастатина (см. раздел *Особые указания*). Основываясь на данных исследований специфических взаимодействий, не ожидается фармакокинетического взаимодействия с фенофибратами, однако фармакодинамическое взаимодействие возможно. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в гиполипидемических дозах (≥ 1 г/сутки) увеличивают риск развития миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно по причине того, что они по отдельности могут вызвать миопатию. Противопоказано назначение дозы 40 мг при совместном использовании фибратов (см. разделы *Противопоказания* и *Особые указания*). Таким пациентам назначают лечение с начальной дозы 5 мг.

Эзетимиб: Совместное применение 10 мг розувастатина и 10 мг эзетимиба приводит к увеличению в 1.2 раза AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией. Однако фармакодинамические взаимодействия между розувастатином и эзетимибом, с точки зрения развития нежелательных реакций, не могут быть исключены (см. раздел *Особые указания*).

8250 - 2016

Ингибиторы протеаз: Хотя точный механизм взаимодействия не известен, совместное применение ингибиторов протеаз с розувастатином может привести к значительному усилению эффекта розувастатина. В исследовании фармакокинетики, совместный прием здоровыми добровольцами 10 мг розувастатина и комбинации двух ингибиторов протеаз (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) привел к трехкратному и сямикратному увеличению $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} соответственно. Совместное применение розувастатина и некоторых ингибиторов протеаз можно рассматривать только после тщательного пересмотра доз совместно назначаемых препаратов из-за ожидаемого усиления эффекта розувастатина (см. также раздел *Особые указания*).

Антациды: Одновременное назначение розувастатина с суспензией, содержащей гидроксиды алюминия и магния, привело к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50%. Этот эффект был уменьшен при введении антацидов через 2 часа после введения розувастатина. Клиническое значение данного взаимодействия не изучено.

Эритромицин: Совместное применение розувастатина и эритромицина привело к 20% снижению $AUC_{(0-t)}$ и к 30% снижению C_{max} розувастатина. Это может быть вызвано усилением перистальтики под действием эритромицина.

Взаимодействия, которые требуют коррекции дозы розувастатина (см. также таблицу 2): При необходимости совместного применения розувастатина с другими лекарственными средствами, которые, как известно, увеличивают экспозицию розувастатина, дозы розувастатина следует откорректировать. Если ожидается увеличение экспозиции (AUC) в 2 раза или более, то начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг один раз в день. Максимальная суточная доза розувастатина должна быть скорректирована таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала 40 мг суточной дозы розувастатина, принятой без учета взаимодействия с лекарственными средствами, например 20 мг дозы розувастатина с гемфиброзилем (увеличение экспозиции в 1,9 раза) и 10 мг дозы розувастатина в комбинации атазанавир/ритонавир (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Таблица 2. Данные о влиянии совместного применения лекарственных средств на экспозицию розувастатина (AUC ; в порядке убывания), взятые из опубликованных клинических исследований.

Режим дозирования при взаимодействии с другими лекарственными средствами	Режим дозирования розувастатина	Изменения в AUC^* розувастатина
Циклоспорин 75 мг ДД до 200 мг ДД, 6 месяцев	10 мг ОД, 10 дней	увеличение в 7,1 раза ↑
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг ОД, 8 дней	10 мг, однократная доза	увеличение в 3,1 раза ↑
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг ДД, 17 дней	20 мг ОД, 7 дней	увеличение в 2,1 раза ↑
Гемфиброзил 600 мг ДД, 7 дней	80 мг, однократная доза	увеличение в 1,9 раза ↑
Элтромбопаг 75 мг ОД, 10 дней	10 мг, однократная доза	увеличение в 1,6 раза ↑
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг ДД, 7 дней	10 мг ОД, 7 дней	увеличение в

		1,5 раза ↑
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг ДД, 11 дней	10 мг, однократная доза	увеличение в 1,4 раза ↑
Дронедарон 400 мг ДД	не применимо	увеличение в 1,4 раза ↑
Итраконазол 200 мг ОД, 5 дней	10 мг, однократная доза	** увеличение в 1,4 раза ↑
Эзетимиб 10 мг ОД, 14 дней	10 мг, ОД, 14 дней	** увеличение в 1,2 раза ↑
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг ДД, 8 дней	10 мг, однократная доза	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг ТД, 5 дней	10 мг, однократная доза	↔
Фенофибрат 67 мг ТД, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Рифампин 450 мг ОД, 7 дней	20 мг, однократная доза	↔
Кетоконазол 200 мг ДД, 7 дней	80 мг, однократная доза	↔
Флуконазол 200 мг ОД, 11 дней	80 мг, однократная доза	↔
Эритромицин 500 мг ЧД, 7 дней	80 мг, однократная доза	28% ↓
Байкалин 50 мг ДД, 14 дней	20 мг, однократная доза	47% ↓
<p>* Данные, приведенные в виде x - кратного изменения, представляют собой простое соотношение между одновременным применением розувастина и применением розувастина в монотерапии. Данные, приведенные в виде процентного (%) изменения, представляют процентное различие по отношению к применению розувастина в монотерапии. Увеличение обозначено как "↑", без изменений – "↔", снижение – "↓".</p> <p>** Несколько исследований лекарственного взаимодействия были проведены при разных дозировках розувастина. В таблице отображено самое значимое соотношение.</p> <p>ОД = один раз в день; ДД= два раза в день; ТД= три раза в день; ЧД = четыре раза в день.</p>		

Применение оральных контрацептивов/гормонозаместительная терапия (ГЗТ):

Прием розувастина вместе с оральными контрацептивами привел к увеличению АУС этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Эти эффекты должны учитываться при подборе дозировки оральных контрацептивов. Нет доступных фармакокинетических данных касательно женщин, принимающих розувастин совместно с ГЗТ и, таким образом, возникновение подобного эффекта не может быть исключено. Однако данное сочетание препаратов широко используется в клинических испытаниях и хорошо переносится женщинами.

Другие лекарственные препараты:

Дигоксин: Основываясь на данных специальных исследований, клинически значимого взаимодействия с дигоксином не ожидается.

Фузидовая кислота: Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может увеличиваться при одновременном системном применении фузидовой кислоты со статинами. Механизм этого взаимодействия с точки зрения фармакодинамики и фармакокинетики пока неизвестен. Сообщалось о рабдомиолизе (в том числе о нескольких смертельных исходах) у пациентов, применявших данную комбинацию.

Если системное применение фузидовой кислоты необходимо, лечение розувастатином следует прекратить на протяжении всей продолжительности лечения фузидовой кислотой.

Ферменты группы цитохромов P450: Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показывают, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором действия изоферментов цитохромов P450. К тому же, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Не наблюдалось клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флюконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) или кетоназолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4). Совместное применение итраконазола (ингибитора CYP3A4) и розувастатина привело к увеличению на 28% AUC розувастатина. Данное небольшое увеличение не является клинически значимым. Таким образом, не ожидается возникновения лекарственного взаимодействия вследствие цитохром P450-опосредованного метаболизма.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ АВТОТРАНСПОРТА И РАБОТУ С ОПАСНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ

Исследования влияния розувастатина на способность к вождению автотранспортного средства и на управление механическими средствами не проводились. Однако, учитывая фармакодинамические характеристики препарата, при управлении транспортными или другими механическими средствами следует соблюдать осторожность (во время лечения розувастатином может возникать головокружение).

ФОРМА ВЫПУСКА

ОРА/А1/PVC/А1 блистерная упаковка.

По 10 таблеток в блистерной упаковке. По 3 блистера помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Препарат нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ЗАЯВИТЕЛЬ

АО «Санofi Россия»

1255009, Россия, Москва, ул. Тверская, 22

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЗЕНТИВА к.с., Чешская Республика

У кабеловны 130, 10237, Прага 10, Долни Мехолупы

НД РБ

8250 - 2016

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

14

Претензии по качеству лекарственного препарата и сообщения о нежелательных реакциях направлять:

Представительство АО «Sanofi-Aventis Groupe» Французская Республика в Республике Беларусь
220004 Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/2, тел./факс: (375 17) 203 33 11.

11-10-2018