

## **Состав**

*действующее вещество:* rosuvastatin;

1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 10 мг розувастатина (в виде кальция розувастатина);

*другие составляющие:* целлюлоза микрокристаллическая; лактоза, моногидрат; кальция гидрофосфат; гипромелоза; кросповидон; стеарат магния;

плёночная оболочка:

10 мг: Opadry Pink 03K540028: гипромелоза, титана диоксид (Е 171), триацетин, железа оксид (Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

10 мг: розового цвета круглые двояковыпуклые, покрытые плёночной оболочкой таблетки с гравировкой «CL87» с одной стороны и гладкие с другой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ С10А А07.

## **Фармакодинамика**

*Механизм действия*

Розувастатин – это селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, определяющий скорость реакции и превращающий 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалонат, предшественник холестерина.

Основным местом действия розувастатина является печень, орган мишень для уменьшения уровней холестерина.

Розувастатин увеличивает количество рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени, усиливая захват и катаболизм ЛПНП, и угнетает печеночный синтез ЛПОНП, таким образом уменьшая общее количество частиц ЛПОНП и ЛПНП.

Розувастатин снижает повышенные концентрации холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов и увеличивает концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Он также уменьшает уровни apoB, ХС-нелПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и повышает уровень apoA-I (таблица 1). Крестор также уменьшает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общего ХС/ХС-ЛПВП, ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и apoB/apoA-I.

Таблица 1

Ответ на дозу у пациентов с первичной гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (откорректированное среднее изменение по сравнению с начальным уровнем)

| Доза    | N  | ХС-<br>ЛПНП | Общий<br>ХС | ХС-<br>ЛПВП | ТГ  | ХС-<br>нелПВП | apoB | apoA-<br>I |
|---------|----|-------------|-------------|-------------|-----|---------------|------|------------|
| Платебо | 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 нед после начала лечения, а 90% максимального эффекта лечения достигается через 2 недели.

Максимальный эффект обычно достигается через 4 недели и длится в течение лечения.

#### Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен в лечении взрослых с гиперхолестеринемией – с гипертриглицеридемией или без нее – независимо от расы, пола или возраста, а также у пациентов особых групп, таких как больные диабетом или пациенты с семейной гиперхолестеринемией.

По известным данным, розувастатин эффективно снижал уровни холестерина у большинства пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (средний начальный уровень ХС-ЛПНП примерно 4,8 ммоль/л) до целевых значений, установленных признанным руководством Европейского общества атеросклероза (EAS; 1998); примерно у 80% пациентов, принимавших препарат в дозе 10 мг,

удалось достичь нормативных целевых уровней ХС-ЛПНП при EAS ( $<3$  ммоль/л).

Имеются данные, что у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах от 20 до 80 мг по схеме усиленного титрования дозы, благоприятное влияние препарата на показатели липидов и достижение целевых уровней отмечалось при всех дозах. После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель лечения) ХС-ЛПНП уменьшился на 53%. У 33% пациентов были достигнуты нормативные уровни ХС-ЛПНП по EAS ( $<3$  ммоль/л).

Известно, что у ограниченного количества пациентов наблюдался аддитивный эффект препарата на снижение уровня триглицеридов при применении в комбинации с фенофибратом и на повышение уровней ХС-ЛПВП при применении в комбинации с ниацином (см. «Особенности применения»).

У пациентов в возрасте 45-70 лет с низким риском ишемической болезни сердца (определенным как риск по Фрамингемской шкале  $<10\%$  в течение 10 лет), средним значением ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), но с субклиническим атеросклерозом (определенным по увеличению толщины комплекса интима-медиа сонной артерии - ТКИМСА), которые были рандомизированы до двух групп и принимали 1 раз в сутки или 40 мг розувастатина, или плацебо в течение 2 лет, было определено, что по сравнению с плацебо прогрессирование максимальной ТКИМСА в 12 точках сонной артерии на  $-0,0145$  мм/год [95 % доверительный интервал  $-0,0196, -0,0093$ ;  $p < 0,0001$ ]. Изменение по сравнению с начальным уровнем составило  $-0,0014$  мм/год ( $-0,12$  %/год (статистически незначимое)) в группе розувастатина по сравнению с прогрессированием  $+0,0131$  мм/год ( $1,12$  %/год ( $p < 0,0001$ )) в группе плацебо. Прямой корреляции между уменьшением ТКИМСА и снижением риска нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы продемонстрировано не было. К исследованию были привлечены пациенты с низким риском ишемической болезни сердца, не являющиеся представителями целевой популяции применения розувастатина в дозе 40 мг. Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых расстройств (см. «Способ применения и дозы»).

Из имеющихся данных известно, что розувастатин эффективен как средство первичной профилактики на частоту значительных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Концентрации холестерина-ЛПНП уменьшались примерно на 45% после начала применения розувастатина.

В post-hoc анализе данных подгруппы пациентов высокого риска с начальным значением  $>20\%$  по Фрамингемской шкале наблюдалось значительное снижение частоты комбинированной конечной точки, охватывавшей летальное исходы от

сердечно-сосудистых событий, инсульт и инфаркт миокарда ( $p=0,028$ ), в группе по сравнению с плацебо. Уменьшение абсолютного риска составило 8,8 случая на 1000 пациенто-лет. Показатель всеобщей летальности оставался неизменным в этой группе высокого риска ( $p=0,193$ ). В post-hoc анализе данных подгруппы высокого риска с начальным значением  $\geq 5$  % по шкале SCORE (экстраполировано с целью включения данных участников старше 65 лет) наблюдалось значимое снижение частоты комбинированной конечной точки, охватывающей летальные исходы от сердечно-сосудистых событий, инсульт и инфаркт миокарда ( $p=0,0003$ ) в группе розувастатина по сравнению с плацебо. Снижение абсолютного риска, выраженного по частоте событий, составляло 5,1 случая на 1000 пациенто-лет. Показатель всеобщей летальности в этой подгруппе высокого риска оставался неизменным ( $p=0,076$ ).

Известно о случаях, при которых было прекращено применение розувастатина из-за нежелательных явлений. Наиболее частыми нежелательными явлениями, которые приводили к прекращению лечения, были: миалгия (0,3% в группе розувастатина, 0,2% – плацебо), абдоминальная боль (0,03% в группе розувастатина, 0,02% – плацебо) и сыпь (0,02% в группе розувастатина, 0,03% – плацебо). Самыми частыми нежелательными явлениями, наблюдавшимися в группе розувастатина с частотой, большей или равной отмеченной в группе плацебо, были инфекции мочевых путей (8,7% в группе розувастатина, 8,6% – плацебо), назофарингит (7,6% в группе розувастатина, 7,2% – плацебо), боль в спине (7,6% в группе розувастатина, 6,9% – плацебо) и миалгия (7,6% в группе розувастатина, 6,6% – плацебо).

### *Дети*

Имеются данные исследований открытого титрования дозы розувастатина пациентам в возрасте 10-17 лет (на II-IV стадии развития по Таннеру девушки, у которых менструации начались не менее 1 года назад) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получавших розувастатин в дозе 5, 10 или 20 мг. сутки. Уровень ХС-ЛПНП уменьшился примерно на 38,3%, 44,6% и 50,0% соответственно в группах приема розувастатина в дозе 5, 10 и 20 мг по сравнению с 0,7% в группе плацебо.

После исследуемого лечения не было выявлено никакого влияния на рост, массу, ИТМ или половое созревание (см. «Особенности применения»). Опыт клинического исследования детей и подростков ограничен, и длительные эффекты розувастатина ( $>1$  года) на половое созревание неизвестны. Это исследование ( $n=176$ ) не приемлемо для сравнения редких нежелательных явлений.

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция*

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается через 5 ч после перорального применения. Абсолютная биодоступность составляет около 20%.

### *Распределение*

Розувастатин экстенсивно превращается в печени, являющейся первичным центром синтеза холестерина и клиренса холестерина ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет около 134 л. Приблизительно 90% розувастатина связываются с белками плазмы крови, главным образом с альбумином.

### *Метаболизм*

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Исследования метаболизма *in vitro* с применением гепатоцитов человека указывают на то, что розувастатин подвергается только минимальному метаболизму на основе P450, и этот метаболизм не является клинически важным. CYP2C9 был основным изоферментом, участвовавшим в метаболизме, с 2C19, 3A4 и 2D6, которые были вовлечены в меньшей степени. Основными определенными метаболитами являются метаболиты N-дезметила и лактона. Метаболит N-дезметил приблизительно на 50% менее активен, чем розувастатин, форма лактона считается клинически неактивной. Розувастатин имеет более 90% ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, циркулирующей в общем кровообращении.

### *Вывод*

Приблизительно 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде с калом (состоит из абсорбированного и неабсорбированного активного вещества), а остаток выводится с мочой. Приблизительно 5% выводится в неизменном виде с мочой. Период полувыведения составляет около 19 часов. Период полувыведения не увеличивается при высокой дозировке. Геометрически средний клиренс плазмы составляет около 50 литров/час (коэффициент вариации 21,7%). Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, захват печенью розувастатина привлекает мембранный транспортер OATP-C. Этот транспортер важен для вывода розувастатина из печени.

### *Почечная недостаточность*

При исследовании с участием пациентов с различной степенью нарушения функции почек легкое или умеренное заболевание почек не повлияло на концентрацию розувастатина или метаболита N-дезметила в плазме крови. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрация в плазме крови увеличилась в 3 раза, а концентрация метаболита N-дезметил по сравнению с соответствующими показателями у здоровых добровольцев – в 9 раз. Концентрации розувастатина в плазме крови в стабильном состоянии у пациентов, проходящих сеансы гемодиализа, были примерно на 50% больше, чем у здоровых добровольцев.

### *Печеночная недостаточность*

В ходе исследования с участием пациентов с разной степенью нарушения функции печени не было никакого доказательства повышения экспозиции розувастатина у пациентов с показателями 7 и менее по классификации Чайлда-Пью. Однако повышенная системная экспозиция (по меньшей мере в 2 раза) наблюдалась у 2 пациентов с показателями 8 и 9 по классификации Чайлда-Пью.

## **Показания**

### *Лечение гиперхолестеринемии*

Взрослым, подросткам и детям в возрасте от 10 лет с первичной гиперхолестеринемией (типа IIa, в том числе с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией) или смешанной дислипидемией (типа IIb) в качестве дополнения к диете, когда соблюдение диеты и применение других немедикаментозных средств (например физические массы тела) недостаточно.

При гомозиготной семейной гиперхолестеринемии как дополнение к диете и другим липидоснижающим средствам лечения (например афереза ЛПНП) или в случаях, когда такое лечение неуместно.

### *Профилактика сердечно-сосудистых нарушений*

Предотвращение значительных сердечно-сосудистых нарушений у пациентов, которым, по оценкам, чревато высоким риском первого случая сердечно-сосудистого нарушения (см. раздел «Фармакодинамика»), как дополнение к коррекции других факторов риска.

## **Противопоказания**

- Пациентам с повышенной чувствительностью к розувастатину или любому из вспомогательных веществ препарата;

- пациентам с заболеванием печени в активной фазе, в том числе неизвестной этиологии (устойчивое повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови и повышение уровня любой трансаминазы в сыворотке более чем в 3 раза выше верхней границы нормы);
- пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин);
- пациентам с миопатией;
- пациентам, сопутствующим принимающим циклоспорином;
- пациентам с уже имеющимися факторами развития миотоксических осложнений
- в период беременности или кормления грудью, а также женщинам репродуктивного возраста, не применяющим соответствующие средства контрацепции;
- младенческий возраст до 10 лет.

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

Розувастатин не имеет клинически значимого взаимодействия (как субстрат, ингибитор или индуктор) с цитохромом P450. Розувастатин является субстратом для определенных транспортных белков, включая OATP1B1, обеспечивающий печеночный транспорт и эфлюксного переносчика BCRP. Одновременное введение Розустата с лекарственными средствами – ингибиторами этих транспортных белков может привести к повышению концентрации розувастина в плазме крови и увеличению риска миопатии.

Когда необходимо применять Розустат вместе с другими лекарственными средствами, повышающими экспозицию розувастатина, дозы Розустата следует корректировать. Следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки, если ожидается рост экспозиции (AUC) примерно в 2 раза или больше. Максимальная суточная доза Розустата должна быть скорректирована таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала концентрацию, отмечаемую тогда, когда прием суточной дозы 40 мг Розустата происходит при отсутствии взаимодействия лекарственными средствами. Например, доза 5 мг Розустата при одновременном применении с циклоспорином (увеличение экспозиции в 7,1 раза), доза 10 мг Розустата при одновременном применении с комбинацией ритонавира/атаназавира (увеличение в 3,1 раза), доза 20 мг Розустата при одновременном применении с циклоспорином гемфиброзилом (увеличение в 1,9 раза).

*Антациды*

Одновременное введение розувастатина с антацидной суспензией, содержащей алюминия и гидроксид магния, приводит к уменьшению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50%. Этот эффект уменьшался, когда антацид принимали через 2 ч после розувастатина. Клиническую значимость этого взаимодействия не изучали.

#### *Фенофибраты, производные фиброевой кислоты*

Хотя не наблюдалось никакого фармакокинетического взаимодействия между розувастатином и фенофибратом, может иметь место фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат и другие фибровые кислоты, включая никотиновую кислоту, повышают риск миопатии при одновременном введении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

#### *Циклоспорин*

Одновременное применение розувастатина и циклоспорина не влияет на плазменные концентрации циклоспорина.

#### *Антагонисты витамина К*

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало лечения Розустатом или постепенное повышение его дозы у пациентов, одновременно применяющих антагонисты витамина К (например варфарин или другие кумариновые антикоагулянты), может привести к повышению международного нормализованного отношения (МНО). После отмены Розустата или уменьшения дозы МНО может снизиться. В таких случаях желательно соответствующим образом контролировать МНО. У пациентов, применяющих антагонисты витамина К, рекомендуется контролировать МНО как в начале лечения Розустатом, так и после прекращения или при дальнейшем изменении его дозировки.

#### *Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты*

Исходя из данных специальных исследований взаимодействия, значительного фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом не ожидается, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в гиполипидемических дозах (1 г/сут и более) повышают риск развития миопатии при сопутствующем применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, так как они способны приводить к миопатии. Доза Розустата 40 мг противопоказана при сопутствующем применении фибратов. Лечение Розустатом в таких случаях следует начинать с дозы 5 мг.



## *Эзетимиб*

Одновременное применение Розустата и езетимиба не влияет на значение AUC или C<sub>max</sub> какого-либо препарата. Однако фармакодинамическое взаимодействие между Розустатом и езетимибом, что может привести к побочным эффектам, исключить нельзя.

## *Эритромицин*

Одновременное применение Розустата и эритромицина снижало AUC(0-t) розувастатина на 20%, а C<sub>max</sub> - на 30%. Такое взаимодействие может быть вызвано повышением перистальтики кишечника в результате действия эритромицина.

## *Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия (ГЗТ)*

Одновременное применение Розустата и пероральных контрацептивов приводило к повышению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Повышение плазменных уровней следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Нет данных о фармакокинетике препаратов у пациентов, одновременно принимающих Розустат и ГЗТ, поэтому возможность взаимодействия исключать нельзя. Однако такая комбинация широко применялась женщинам в клинических исследованиях и она переносилась хорошо.

## *Другие лекарственные средства*

Исходя из данных специальных исследований, клинически существенного взаимодействия с дигоксином не ожидается.

В клинических исследованиях розувастатин применяли вместе с антигипертензивными, антидиабетическими средствами и гормонозамещающей терапией. Эти исследования не показали никаких клинически значимых нежелательных взаимодействий.

## *Лопинавир/ритонавир*

В фармакологическом исследовании сопутствующее применение Розустата и комбинированного препарата, содержавшего два ингибитора протеазы (лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг), здоровым добровольцам ассоциировалось с примерно двукратным и пятикратным увеличением показателей равновесного AUC(0-24) и C<sub>max</sub>. Взаимодействие между Розустатом и другими ингибиторами протеазы не изучалось.

## **Особенности применения**

### *Воздействие на почки*

У пациентов, применявших Розустат в высоких дозах, особенно 40 мг, отмечались случаи протеинурии (определенной по «тесту полоски»), преимущественно канальцевой по происхождению и в большинстве случаев временной или непродолжительной. Протеинурия не свидетельствовала об остром или прогрессирующем заболевании почек. Нежелательные явления со стороны почек в постмаркетинговый период отмечали чаще при применении дозы 40 мг. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, функцию почек следует регулярно проверять.

### *Воздействие на скелетную мускулатуру*

Поражение скелетной мускулатуры, например миалгия, миопатия и редко – рабдомиолиз наблюдались у пациентов при применении любых доз Росстата, особенно при дозах более 20 мг. При применении езетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы очень редко сообщалось о случаях развития рабдомиолиза. Нельзя исключать возможности фармакодинамического взаимодействия, поэтому такую комбинацию следует применять с осторожностью.

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, случаи рабдомиолиза, связанные с применением Розустата, в постмаркетинговый период встречались чаще при дозе 40 мг. Имеются сообщения о редких случаях иммуноопосредованной некротической миопатии, клинически проявляющиеся стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышением уровня сывороточной креатинкиназы, во время лечения или после прекращения лечения статинами, включая розувастатин. В таком случае могут быть необходимы дополнительные нейромышечные и серологические исследования, лечение иммуносупрессивными препаратами.

### *Определение уровня креатинфосфокиназы*

Уровни креатинфосфокиназы не следует измерять после значительных физических нагрузок или при наличии возможных альтернативных причин повышения креатинфосфокиназы, которые могут мешать интерпретации результатов. Если начальные уровни креатинфосфокиназы значительно повышены (более чем в 5 раз от верхнего предела нормы), в течение 5-7 дней необходимо сделать дополнительный подтверждающий анализ. Если результат повторного анализа подтверждает начальный уровень, более чем в 5 раз превышающий предел нормы, начинать лечение не следует.

## *Перед лечением*

Рассудок, как и остальные ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, способствующими развитию миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности, вызванной другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или фибратами;
- злоупотребление алкоголем
- возраст >70 лет;
- ситуации, которые могут привести к повышению уровня препарата в плазме крови;
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов следует сравнить риск и возможную пользу при применении препарата; также рекомендован клинический мониторинг. Не следует начинать лечение в случае значительно повышенных начальных уровней КФК ( $5 \times \text{ВМН}$ ).

## *В период лечения*

Пациентам следует предупредить о необходимости немедленно сообщать о необъяснимой мышечной боли, мышечной слабости или судорогах, особенно если они сопровождаются недомоганием или повышением температуры. У таких пациентов следует определить уровни КФК. Следует прекратить лечение, если уровни КФК значительно повышены ( $>5 \times \text{ВМН}$ ) или если мышечные симптомы тяжелые и вызывают дискомфорт в повседневной жизни (даже если уровни КФК  $\leq 5 \times \text{ВМН}$ ). Если симптомы истекают, уровень КФК возвращается в норму, Разустат или альтернативный ингибитор ГМГ-КоА можно попытаться применить снова, но в минимальных дозах и под тщательным наблюдением. Регулярный контроль уровня КФК у пациентов без вышеуказанных симптомов не требуется.

В клинических исследованиях у небольшого количества пациентов, применявших розувастатин и сопутствующие препараты, усиленного воздействия на скелетную мускулатуру не отмечалось. Однако повышенная частота случаев миозита и миопатии наблюдалась у пациентов, применявших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилом, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми средствами и ингибиторами. Гемфиброзил повышает риск развития миопатии при сопутствующем применении с некоторыми

ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, поэтому розувастатин не рекомендуется применять в комбинации с гемфиброзилом. Благоприятное влияние дальнейших изменений уровня липидов при одновременном применении Розустата с фибратами или ниацином следует сравнить с потенциальными рисками при применении такой комбинации. Одновременное применение Розустата в дозе 40 мг и фибратов противопоказано.

Рассудок следует с осторожностью применять пациентам с факторами, способствующими развитию миопатии, такими как почечная недостаточность, пожилой возраст, гипотиреоз или в ситуациях, когда может увеличиться концентрация препарата в плазме крови.

Не следует применять пациентам с острыми, серьезными состояниями, способствующими развитию миопатии или повышающими риск развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (такими как сепсис, гипотензия, широкое хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; или неконтроль).

#### *Воздействие на печень*

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

Функцию печени рекомендуется проверить перед началом применения и через 3 месяца лечения. Если уровень трансаминаз в сыворотке крови более чем в три раза превышает верхнюю границу нормы, применение Розустата следует прекратить. О серьезных нарушениях функции печени (преимущественно повышения уровня печеночных трансаминаз) в постмаркетинговый период сообщалось чаще при применении дозы 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, вызванной гипотиреозом или нефротическим синдромом, сначала следует провести лечение основного заболевания, а затем начинать применение Розустата.

#### Раса

В исследованиях фармакокинетики наблюдался рост системной экспозиции у пациентов азиатской расы по сравнению с европейцами.

#### Ингибиторы протеазы

Одновременное применение препарата с ингибиторами протеазы не рекомендуется.

## Непереносимость лактозы

Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует применять этот препарат.

## Интерстициальное заболевание легких

Единичные случаи интерстициального заболевания легких были зарегистрированы при применении некоторых статинов, особенно при длительной терапии. К симптомам нарушения относятся диспноэ, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (усталость, потеря массы тела и лихорадка). Если подозревается, что у пациента развилось интерстициальное заболевание легких, применение статинов следует прекратить.

## Сахарный диабет

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина наблюдался рост HbA1c и уровней глюкозы в сыворотке крови. В некоторых случаях эти показатели могут превышать предельное значение для диагностики сахарного диабета, в первую очередь у пациентов с высоким риском развития диабета.

## Дети и подростки от 10 до 17 лет

Влияние розувастатина на линейный рост (рост), массу тела, ИМТ (индекс массы тела) и развитие вторичных половых признаков по шкале Танера у детей 10-17 лет оценивалось только в течение одного года.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Не проводили исследований по определению влияния розувастатина на способность управлять автомобилем и другими механическими средствами. Если исходить из фармакодинамических свойств розувастатина, то вероятность такого воздействия незначительна. Однако при управлении автомобилем и другими механическими средствами следует учитывать, что при лечении может возникнуть головокружение.

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

Безопасность применения Розустата в период беременности или кормления грудью не изучалась, поэтому Розустат противопоказан в период беременности

или кормления грудью.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает возможную пользу от применения препарата в период беременности. Если пациентка беременеет в период применения препарата, лечение следует немедленно прекратить.

### **Способ применения и дозы**

Перед началом лечения пациенту следует назначить стандартную холестериноснижающую диету, которую следует соблюдать и в течение лечения. Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от цели терапии и эффективности лечения, применяя действующие рекомендации.

Разустат можно принимать в любое время дня, независимо от приема пищи.

Таблетку не следует разжевывать или дробить. Таблетку глотать целиком, запивая водой.

### *Лечение гиперхолестеринемии*

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 или 10 мг, перорально 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не применявших статины, так и для пациентов, ранее применявших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Подбирая начальную дозу, следует учитывать индивидуальный уровень холестерина у пациентов и предстоящий сердечно-сосудистый риск, а также потенциальный риск развития побочных реакций (см. далее). При необходимости через 4 недели дозу можно увеличить. Поскольку в случае применения дозы 40 мг побочные реакции возникают чаще, чем в случае применения меньших доз, титровать дозу до 40 мг следует только для пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском (в том числе для лиц с семейной гиперхолестеринемией), у которых не удалось достичь желаемого результата за дозы 20 мг и которые должны находиться под наблюдением. В начале применения дозы 40 мг рекомендуется наблюдение специалиста.

### *Профилактика сердечно-сосудистых нарушений*

В исследовании снижения риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы суточная доза составляла 20 мг. У пациентов с гиперхолестеринемией необходимо проводить стандартное определение уровня липидов и соблюдать рекомендации по дозировке для лечения гиперхолестеринемии.

Применение пациентам пожилого возраста

Рекомендуемая начальная доза для пациентов старше 70 лет составляет 5 мг. Другая коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется.

### *Применение детям*

Обычная доза для детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 5-20 мг 1 раз в сутки перорально. Для достижения терапевтического эффекта дозу необходимо правильно титровать. Безопасность и эффективность доз, превышающих 20 мг, в данной популяции не изучалась.

### *Дозировка для пациентов с нарушением функции почек*

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек нет необходимости в коррекции дозы. Рекомендуемая начальная доза для пациентов с нарушением функции почек умеренной тяжести (клиренс креатинина <60 мл/мин) составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана пациентам с нарушением функции почек умеренной тяжести. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек применение Розустата противопоказано в любых дозах.

### *Дозировка для пациентов с нарушением функции печени*

Не наблюдался рост системной экспозиции розувастатина у пациентов с 7 баллами по шкале Чайлда-Пью. Однако усиление системной экспозиции было отмечено у пациентов, состояние которых оценивалось в 8 и 9 баллов по шкале Чайлда-Пью. У таких пациентов следует проводить оценку функции почек. Опыт применения препарата пациентам с показателем 9 баллов по шкале Чайлда-Пью отсутствует. Розустат противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной стадии.

### *Раса*

У пациентов азиатской расы наблюдалась повышенная системная экспозиция препарата. Рекомендуемая начальная доза для пациентов азиатского происхождения составляет 5 мг. Применение дозы 40 мг таким пациентам противопоказано.

Дозировка для пациентов со склонностью к развитию миопатии.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов со склонностью к развитию миопатии составляет 5 мг.

Доза 40 мг противопоказана некоторым из таких пациентов. Максимальная суточная дозировка составляет 20 мг.

## *Генетический полиморфизм*

Генотипы SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA по сравнению с генотипами SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC ассоциированы с повышением экспозиции (AUC) розувастатина. Для пациентов с генотипами с.521CC или с.421AA максимальная рекомендуемая суточная доза Розустата составляет 20 мг.

Розувастатин является субстратом для различных транспортных белков (например, OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (включая рабдомиолиз) повышается при одновременном приеме Розустата вместе с определенными лекарственными средствами, способными повышать концентрации розувастатина в плазме крови через взаимодействие с этими транспортными белками (например циклоспорин и некоторые ингибиторы протеазы, включая комбинации ритонавира или атаана). . Поэтому следует рассмотреть возможность альтернативного лечения, а если необходимо – временно прекратить лечение Розустатом. В ситуациях, когда одновременное введение этих лекарственных средств вместе с Розустатом избежать невозможно, следует взвесить все преимущества и риски сопутствующего лечения и тщательно подбирать дозу Розустата.

## **Дети**

Не рекомендуется применение Розустата детям в возрасте до 10 лет.

Влияние розувастатина на линейный рост (рост), массу тела, ИМТ (индекс массы тела) и развитие вторичных половых признаков по шкале Танера у детей 10-17 лет оценивалось только в течение одного года. После 52 недель применения исследуемого препарата какого-либо влияния на рост, массу тела, ИМТ или половое развитие обнаружено не было.

## **Передозировка**

Специфического лечения в случае передозировки нет. Лечение симптоматическое. В случае необходимости принимать поддерживающие меры. Следует проверить уровни КФК и провести тест на функциональность печени. Польза от проведения гемодиализа маловероятна.

## **Побочные реакции**

Побочные реакции, наблюдаемые при применении Розустата, обычно слабые и транзиторные.



*Со стороны иммунной системы*

Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек.

*Со стороны эндокринной системы*

Сахарный диабет<sup>1,2</sup>.

*Со стороны нервной системы*

Головные боли, головокружение.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)*

Запор, тошнота, боли в животе, панкреатит, диарея.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки*

Зуд, сыпь и крапивница, синдром Стивенса-Джонсона.

*Со стороны скелетно-мышечной системы соединительной ткани и костей*

Миалгия, миопатия (в том числе миозит) и рабдомиолиз, артралгия, нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывами, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

*Со стороны крови и лимфатической системы*

Тромбоцитопения.

*Психические расстройства*

Депрессия.

*Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения*

Кашель, одышка

*Со стороны гепатобилиарной системы*

Повышение уровня печеночных трансаминаз, желтуха, гепатит.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы*

Гематурия

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез*

Гинекомастия.

## *Общие нарушения и состояние места введения*

Астения, отек.

## Общее состояние

Астения.

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы частота нежелательных реакций зависит от дозы. Частота зависит от факторов риска (уровень глюкозы крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, индекс массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, повышение уровня триглицеридов, гипертензия в анамнезе).

2 - Согласно результатам исследования JUPITER (общая частота сообщений при применении розувастатина – 2,8%; плацебо – 2,3%), прежде всего у пациентов, имеющих высокий риск развития сахарного диабета.

## *Воздействие на почки*

У пациентов, применявших Розустат, наблюдались случаи протеинурии, преимущественно канальцевого происхождения (определенной по тесту полоски). Изменения содержания белка в моче от отсутствия до следов ++ или более зарегистрированы через некоторое время у  $<1\%$  пациентов, принимавших препарат в дозе 10 и 20 мг, и примерно у 3% пациентов при применении дозы 40 мг. Незначительное увеличение частоты случаев повышения белка в моче от отсутствия до следов наблюдалось при применении дозы 20 мг. В большинстве случаев выраженность протеинурии снижалась или исчезала спонтанно при продолжении применения препарата. По данным клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений, в настоящее время не выявлено причинной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

Гематурия, которая наблюдалась у пациентов, применявших Розустат, по данным клинических исследований, имела низкую частоту.

## Воздействие на скелетную мускулатуру

Изменения со стороны скелетной мускулатуры, такие как миалгия, миопатия (в том числе миозит), редко – рабдомиолиз, с острой почечной недостаточностью или без нее, наблюдались при применении любых доз Росстата, особенно при применении доз  $>20$  мг. О редких случаях рабдомиолиза, которые иногда были ассоциированы с почечной недостаточностью, сообщалось при применении розувастатина, а также других статинов.

У пациентов, принимавших розувастатин, наблюдался дозозависимый рост креатинфосфокиназы (КФК); в большинстве случаев явление было слабым,

асимптоматичным и временным. Если уровни КФК повышены ( $>5 \times \text{ВМН}$ ), лечение следует прекратить.

### Воздействие на печень

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое увеличение уровня трансаминаз; в большинстве случаев явление было слабым, асимптоматичным и временным.

### Воздействие на лабораторные показатели

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин, наблюдался дозопропорциональный рост уровня печеночных трансаминаз и креатинкиназы. При применении розувастатина также отмечалось повышение уровня HbA1c. У небольшого количества пациентов, применявших Розустат и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, наблюдались патологические изменения при анализе мочи (тест-полоска свидетельствовала о протеинурии). Обнаруженный белок был, как правило, канальцевого происхождения. В большинстве случаев протеинурия становится менее выраженной или исчезает спонтанно при продолжении терапии и не свидетельствует об остром или прогрессирующем заболевании почек.

### Дети и подростки от 10 до 17 лет

Профиль безопасности Розустата у детей, подростков и взрослых подобен, хотя в клинических исследованиях у детей и подростков после упражнений или значительных физических нагрузок чаще отмечали повышение КФК  $>10 \times \text{ВМН}$  и мышечные симптомы, которые впоследствии проходили без прерывания лечения. Однако и для детей, и для взрослых оговорки при применении Розустата одинаковы.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше  $25^{\circ}\text{C}$  в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛИМИТЕД.

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

Виледж Тхеда, ПО Лодхимайра, Техсил Бадди, Дистрикт Солан, Химачал Прадеш, 174101, Индия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).