

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата РОЗУЛИП®

Регистрационный номер: ЛП-000799

Торговое наименование: РОЗУЛИП®

Международное непатентованное наименование: розувастатин

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Действующее вещество: каждая таблетка содержит 5 мг, 10 мг или 20 мг розувастатина (в форме, соответственно: 5,34 / 10,68 / 21,36 мг розувастатин цинка).

Вспомогательные вещества: лудипресс 65,16 / 130,32 / 260,64 мг [(лактозы моногидрат (93 %), повидон (3,5 %), кросповидон (3,5 %)], кросповидон 3,75/ 7,50/ 15,00 мг, магния стеарат 0,75/ 1,50/ 3,00 мг; оболочка: опадрай II белый 85F 18422 1,90 / 3,80 / 7,50 мг [поливиниловый спирт (40 %), титана диоксид (25 %), макрогол 3350 (20,2 %), тальк (14,8 %)].

Описание:

Таблетки 5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с гравировкой E на одной стороне таблетки и номера 591 на другой стороне таблетки, без или почти без запаха.

Таблетки 10 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с гравировкой E на одной стороне таблетки и номера 592 на другой стороне таблетки, без или почти без запаха.

Таблетки 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с гравировкой E и номера 593 на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор.

Код АТХ: С10АА07

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

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

Розувастатин увеличивает число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени, 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.

Фармакодинамический эффект

Розувастатин снижает повышенные концентрации ХС-ЛПНП, общего ХС и триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию ХС-липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также

снижает концентрации аполипопротеина В (Апо В), ХС липопротеинов невысокой плотности (ХС-нелПВП), ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (Апо А-I) (см. таблицы 1 и 2), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и соотношение Апо В/Апо А-I.

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала лечения. За 2 недели терапии эффективность достигает уровня, который составляет 90% от максимально возможного. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Таблица 1. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по классификации Фредриксона) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением).

Доза	Количество пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-нелПВП	Апо В	Апо А-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
10 мг	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 мг	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 мг	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Таблица 2. Дозозависимый эффект у пациентов с гипертриглицеридемией (тип IIb и IV по классификации Фредриксона) (среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением).

Доза	Количество пациентов	ТГ	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ХС-нелПВП	ХС-ЛПОНП	ТГ-ЛПОНП
Плацебо	26	1	5	1	-3	2	2	6
10 мг	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20 мг	27	-37	-31	-34	22	-43	-49	-40
40 мг	25	-43	-43	-40	17	-51	-56	-48

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 классификации Фредриксона (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений 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 6-ти недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. таблицу 2).

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

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови (C_{\max}) достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза ХС и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения (V_d) розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм

Подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма изоферментами 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 не активны. 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 ($T_{1/2}$) 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 ХС, 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 площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{\max} розувастатина у пациентов азиатского происхождения (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 выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) < 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 (с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд- Пью) не выявлено увеличение $T_{1/2}$ розувастатина. У двух пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение системного воздействия (AUC) розувастатина в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC. Такое генотипирование в широкой клинической практике не обосновано, однако, у пациентов, обладающих таким полиморфизмом, рекомендуется более низкая доза розувастатина.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

• Лечение гиперхолестеринемии

- Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона) 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 другим методам лечения, направленным на снижение концентрации липидов в крови (например, аферез ЛПНП), а также в случаях, когда эти методы недостаточно эффективны.
- Гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете.
- Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, в том числе, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП.

• Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

- Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 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

- повышенная чувствительность к розувастатину и любому из вспомогательных веществ препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (>3 x верхних границ нормы (ВГН));
- тяжелые нарушения функции почек (КК < 30 мл/мин);

- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, а также отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохраненной репродуктивной функцией;
- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений;
- возраст до 18 лет;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

(см. разделы **Особые указания**, **Взаимодействия с другими лекарственными средствами** и **Фармакодинамика**).

С осторожностью

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса); одновременное применение с фибратами (см. раздел **Фармакокинетика**); заболевания печени в анамнезе, сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Розулип® противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции. При выявлении беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Поскольку ХС и продукты его биосинтеза важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных.

Данные о выделении розувастатина с грудным молоком у человека отсутствуют, поэтому при необходимости применения препарата грудное вскармливание следует прекратить (см. раздел **Противопоказания**).

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 препаратом Розулип® 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 целевой концентрации липидов.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Розулип® 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией ХС 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 (см. раздел **Фармакодинамика**).

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приёме 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 приёме дозы 20 мг и которые будут находиться под наблюдением специалиста (см. раздел **Особые указания**). 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 препарата Розулип® необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Для профилактики сердечно-сосудистых событий рекомендуемая доза составляет 20 мг в день.

Особые популяции

Пожилые пациенты

Для лечения пациентов старше 70 лет рекомендуется использовать стартовую дозу 5 мг. 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 < 30 мл/мин.) применение препарата Розулип® противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг пациентам с умеренными нарушениями функции почек (КК < 30-60 мл/мин.) (см. раздел **Особые указания** и **Фармакодинамика**). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Розулип® противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел **Противопоказания**).

Этнические группы

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у лиц азиатского происхождения (см. раздел **Особые указания**).

Следует учитывать данный факт при назначении препарата Розулип® данным группам пациентов. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов азиатского происхождения составляет 5 мг. Таким пациентам противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг (см. раздел **Противопоказания**).

Генетический полиморфизм

Известны некоторые типы генетического полиморфизма, которые повышают экспозицию розувастатина. У пациентов с такими типами генетического полиморфизма рекомендуется более низкая суточная доза препарата Розулип®.

Пациенты, предрасположенные к миопатии

Противопоказано назначение препарата 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 (См. раздел **Противопоказания**).

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При совместном применении препарата Розулип® с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы **Особые указания** и **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**). Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением с препаратом Розулип®, оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Розулип®. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Розулип® и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Розулип®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит в основном дозозависимый характер.

Нежелательные реакции представлены на основании данных клинических исследований и обширного опыта применения препарата в пострегистрационном периоде. Побочные реакции представлены по системам органов и частоте их встречаемости.

Частота возникновения нежелательных эффектов представлена следующим образом: часто ($> 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$); редко ($> 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редкие: тромбоцитопения

Нарушения со стороны иммунной системы

Редкие: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек

Нарушения со стороны эндокринной системы

Частые: сахарный диабет¹

Нарушения психики

Частота неизвестна: депрессия

Нарушения со стороны нервной системы

Частые: головная боль, головокружение

Очень редкие: полинейропатия, нарушения памяти

Частота неизвестна: периферическая нейропатия, нарушения сна, в том числе бессонница и кошмарные сновидения

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна: кашель, одышка

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: запор, тошнота, боль в животе

Редкие: панкреатит

Частота неизвестна: диарея

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редкие: повышение активности печеночных ферментов (трансаминаз)

Очень редкие: желтуха, гепатит

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечастые: зуд, сыпь и крапивница

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Частые: миалгия

Редкие: миопатия (миозит) и рабдомиолиз, волчаночно-подобный синдром, разрыв мышц

Очень редкие: артралгия

Частота неизвестна: заболевания сухожилий, иногда осложняющиеся их разрывом, некротизирующая миопатия иммунного характера (см. раздел **Особые указания**)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редкие: гематурия

Нарушения со стороны репродуктивных органов и молочной железы

Очень редкие: гинекомастия

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Частота неизвестна: отеки

¹ Частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы крови натощак ≥ 5.6 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², повышенная концентрация ТГ, гипертония в анамнезе)

Нежелательные эффекты со стороны почек

У некоторых пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалась протеинурия. В большинстве случаев она имела канальцевое происхождение. Изменения содержания белка от «полного отсутствия» и «следов» до «++» или более наблюдались менее чем у 1% пациентов, получавших розувастатин в дозе 10 или 20 мг, а также ориентировочно у 3% пациентов, которые принимали препарат в дозе 40 мг. Изменения содержания белка в моче от «полного отсутствия» или «следов» до «+» обнаруживались более часто у пациентов, получавших розувастатин в дозе 20 мг. Как правило, на фоне продолжающегося лечения протеинурия уменьшалась или исчезала самостоятельно. Не было установлено причинной связи между протеинурией и патологией почек (острой или прогрессирующей).

У некоторых пациентов, принимавших розувастатин, была обнаружена гематурия.

Нежелательные эффекты со стороны скелетной мускулатуры:

Нежелательные эффекты со стороны скелетной мускулатуры, например, миалгия, миопатия (включая миозит) и, в редких случаях, рабдомиолиз наблюдались у пациентов, которые получали розувастатин в любых дозах, а особенно часто, в дозах, превышающих 20 мг.

У некоторых пациентов, принимавших розувастатин, было обнаружено дозозависимое увеличение активности креатинфосфокиназы (КФК). В большинстве случаев это явление носило легкий, бессимптомный и преходящий характер. При повышенной активности КФК в сыворотке крови (в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы [ВГН]) терапию розувастатином следует прекратить.

Нежелательные эффекты со стороны печени:

Аналогично терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое увеличение активности трансаминаз в сыворотке крови. В большинстве случаев повышение активности трансаминаз носило легкий, бессимптомный и преходящий характер.

На фоне терапии некоторыми статинами были зарегистрированы следующие нежелательные явления:

- Нарушения половой функции
- Очень редкие случаи интерстициального заболевания легких, которые в основном регистрировались при долговременной терапии статинами (см. раздел **Особые указания**)

Частота развития рабдомиолиза, выраженных нарушений функции почек и серьезных нарушений со стороны печени (которые в основном представлены увеличением активности трансаминаз) выше при применении препарата в дозе 40 мг.

Сообщения о возможных побочных реакциях

Предоставление данных о предполагаемых нежелательных реакциях препарата является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых неблагоприятных реакциях по указанным в конце инструкции контактам, а также через национальную систему сбора информации.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

Специфического лечения при передозировке розувастатином не существует. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическую и поддерживающую терапию, мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и активности КФК. Эффективность гемодиализа маловероятна.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Эффект совместного 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 3 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 3). Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Розулип® противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел **Противопоказания**).

Ингибиторы протеазы ВИЧ: несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный приём ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции к розувастатину (см. таблицу 3). 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₍₀₋₂₄₎ и C_{max} розувастатина, соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. разделы **Способ применения и дозы**, **Особые указания**, таблицу 3).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} и AUC розувастатина (см. раздел **Особые указания**). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии (см. раздел **Особые указания**). При одновременном приёме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут.) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 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 3). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между препаратом Розулип® и эзетимибом.

Ингибиторы протеолитических ферментов

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеолитических ферментов может существенно увеличить системное воздействие розувастатина (см. таблицу 3).

При одновременном применении 10 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеазы ВИЧ (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно трехкратному увеличению AUC и семикратному увеличению и C_{max} розувастатина в равновесном состоянии. Комбинация розувастатина с некоторыми ингибиторами протеаз возможна только при тщательно продуманном изменении доз розувастатина, исходя из возможности повышения системного воздействия розувастатина.

Антациды: одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих магния и алюминия 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: розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450. Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 3)

Дозу препарата Розулип® 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 розувастатином. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Розулип® должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розулип® 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 Розулип® при одновременном применении с гемфиброзилем составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Таблица 3. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию к розувастатину (AUC, данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сут., 6 мес.	10 мг 1 раз в сут., 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Регорафениб 160 мг, 1 раз в сут., 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	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	2,6 раза ↑
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	2,3 раза ↑**
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг, 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг 1 раз/сут, 7 суток	2,2 раза ↑
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней	20 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем по 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут., 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Гразопревир 200 мг 1 раз в сут.	10 мг однократно	1,59 раза ↑**
Дарунавир 600 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 7 дней	10 мг 1 раз в сут., 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
Дронедарон 400 мг 2 раза в сут.	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сут., 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза

Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 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 сут., 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сут., 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампин 450 мг 1 раз в сут., 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза сут., 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сут., 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%

*Данные, представленные как х-кратные изменения, являются простым соотношением между результатами, полученными при комбинации и при применении только розувастатина. Данные, представленные как %-ые изменения показывают %-ое различие по сравнению с монотерапией розувастатином.

**При совместном применении с элбасвиром и grazопревиrom доза розувастатина не должна превышать 10 мг.

***Некоторые исследования на взаимодействие проводили с различными дозами розувастатина. В таблице представлены наиболее важные соотношения.

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К:

Аналогично терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, 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 препарата Розулип® 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:

Дигоксин: не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Фузидовая кислота

Взаимодействие розувастатина с фузидовой кислотой не изучалось. При системном применении фузидовой кислоты совместно со статинами может повыситься риск миопатии,

включая рабдомиолиз. Механизм этого взаимодействия (является ли оно фармакодинамическим и/или фармакокинетическим) еще не выяснен. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (в некоторых случаях со смертельным исходом) у пациентов, получавших такие комбинации. Если лечение фузидовой кислотой необходимо, то во время лечения фузидовой кислотой следует отменить статины.

Дети и подростки

Исследования по взаимодействию лекарственных препаратов проводились только у взрослых. Степень взаимодействия у детей неизвестна.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на функцию почек

У некоторых 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 препарат в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать (по крайней мере, каждые три месяца) показатели функции почек во время лечения.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

При применении розувастатина во всех дозировках и, в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз. Очень редко рабдомиолиз развивался при сопутствующей терапии эзетимибом и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При одновременном использовании этих препаратов нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие и следует соблюдать осторожность.

Аналогично терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, в пострегистрационном периоде частота развития рабдомиолиза была выше у пациентов, получающих розувастатин в дозе 40 мг.

Определение активности 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 ($>5x$ ВГН), через 5–7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК ($>5x$ ВГН).

Фузидовая кислота

Применение препарата Розулип® совместно фузидовой кислотой для системного применения или в течение 7 дней после отмены лечения фузидовой кислотой запрещается. У пациентов, которым необходимо лечение фузидовой кислотой, следует отменить розувастатин на протяжении всего периода лечения. У пациентов, совместно получавших розувастатин и фузидовую кислоту, сообщалось о развитии рабдомиолиза (в некоторых случаях со смертельным исходом). Пациенты должны быть информированы о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при развитии мышечной слабости, боли или чувствительности в мышцах.

Через 7 дней после введения последней дозы фузидовой кислоты можно вновь начать лечение розувастатином.

В исключительных случаях, когда необходимо длительное лечение фузидовой кислотой, например, при тяжелых инфекциях, решение о необходимости совместного применения фузидовой кислоты и розувастатина должно приниматься индивидуально, взвесив

потенциальный риск терапии и возможную пользу при тщательном контроле состояния пациента.

До начала терапии

При назначении препарата Розулип[®], также как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза (см. раздел **С осторожностью**), необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

К этим факторам относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наследственная патология мышечной системы у пациента или его ближайших родственников;
- анамнестические сведения в пользу миопатии, связанной с приемом другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы или фибрата;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст более 70 лет;
- ситуации, при которых может наблюдаться увеличение концентрации розувастатина в плазме крови;
- сопутствующее использование фибратов.

При назначении препарата таким пациентам необходимо тщательно взвешивать потенциальный риск терапии и возможную пользу. Кроме того, рекомендуется осуществлять клинический мониторинг.

Если активность КФК значительно повышена исходно (>5 x ВГН), нельзя начинать терапию розувастатином.

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 увеличена (>5 x ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК увеличена не >5 x ВГН). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розулип[®] 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 активности КФК в сыворотке крови во время лечения или при прекращении приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной 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 в липидснижающих дозах (более 1 г/сут.), азольные противогрибковые

средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при сочетанном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное назначение препарата Розулип® и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата Розулип® и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан приём препарата Розулип® в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Противопоказания»).

Розувастатин не следует использовать для лечения пациентов с острыми, серьезными нарушениями, свидетельствующими о развитии миопатии или предрасполагающими к развитию вторичной почечной недостаточности, обусловленной рабдомиолизом (например, сепсис, гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения, некупируемые судороги).

Влияние на функцию печени

Аналогично другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, розувастатин следует с осторожностью использовать при лечении лиц, злоупотребляющих алкогольными напитками, и пациентов с исходной патологией печени.

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием розувастатина следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови > 3х ВГН.

Серьезные нежелательные явления со стороны печени (в основном, повышенная активность трансаминаз в сыворотке крови) чаще наблюдались у пациентов, которые получали препарат в дозе 40 мг.

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

Особые популяции.

Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований у пациентов азиатского происхождения отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов-европейцев (см. разделы **Способ применения и дозы** и **Фармакокинетика**).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

При комбинации розувастатина с различными ингибиторами протеолитических ферментов и ритонавиром наблюдалось повышение системного воздействия розувастатина. У пациентов ВИЧ, получающих ингибиторы протеазы, следует соизмерять пользу от понижения концентрации липидов при назначении розувастатина, и возможность повышения концентрации розувастатина в плазме крови в начале лечения и при дальнейшей подборке доз препарата у этих пациентов. Не рекомендуется совместное применение препарата с ингибиторами протеазы ВИЧ за исключением случаев, когда проводится коррекция доз розувастатина (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 (см. раздел **Побочное действие**). Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (усталость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

Лактоза

Препарат не следует применять у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Сахарный диабет 2-го типа

На основании имеющихся данных, статины как класс повышают концентрацию глюкозы в крови, а также могут вызвать гипергликемию, требующую антидиабетического лечения, у пациентов с высоким риском развития сахарного диабета. Однако в таких случаях отмена статинов не обоснована, так как польза, связанная с понижением риска развития сосудистых заболеваний, превышает риск развития гипергликемии. Пациентам, относящимся к группе риска (концентрация глюкозы натощак 5.6-6.9 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов, гипертония), следует проводить клиническое и биохимическое мониторирование в соответствии с имеющимися национальными рекомендациями.

Применение в педиатрической практике

У детей в возрасте от 6 до 17 лет, получавших розувастатин, определение роста, массы тела, ИМТ, а также оценка половозрелости по вторичным половым признакам по Таннеру ограничивалось периодом времени в два года. После лечения в течение 2 лет не наблюдали влияния препарата на рост, массу тела, ИМТ и половозрелость.

У детей более часто наблюдалось повышение активности КФК (>10 x ВГН) и развитие симптомов со стороны мышц, по сравнению с взрослыми пациентами.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы. Однако, основываясь на фармакодинамических свойствах, розувастатин не должен оказывать такого воздействия. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомоторной реакцией (во время терапии может возникать головокружение).

ФОРМА ВЫПУСКА

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

По 7 таблеток в блистере из комбинированной пленки «cold» (полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ)//алюминиевой фольги. 2, 4, 8 или 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не применять после истечения срока, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить препарат в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия

1106 Будапешт, ул. Керестури 30-38, Венгрия
Телефон: (36-1)803-5555, Факс: (36-1)803-5529

**НАИМЕНОВАНИЕ И ФАКТИЧЕСКИЙ АДРЕС ОРГАНИЗАЦИИ-ПРОИЗВОДИТЕЛЯ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия
9900 Кёрменд, ул. Матяш кирай 65, Венгрия
1165 Будапешт, Бёкеньфёльди 118-120, Венгрия

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ СЛЕДУЕТ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

ООО «ЭГИС-РУС», Россия
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8, телефон: (495) 363-39-66

Директор отдела по фармацевтической деятельности
ООО «ЭГИС-РУС»

Творогова Е.В.