МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002346- 220415
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РОЗИСТАРК®
наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг, 40 мг
лекарственная форма, дозировка

БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д., Республика Хорватия
наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 220415 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакокинетика	***Фармакокинетика***
Абсорбция и распределение	*Абсорбция и распределение*
Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %.	Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %.
Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Около 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.	Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Около 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.
Метаболизм	*Метаболизм*
Подвергается ограниченному метаболизму (примерно 10 %). Розувастатин является достаточно непрофильным субстратом для метаболизма изоферментами системы цитохрома Р450. CYP2C9 является основным	Подвергается ограниченному метаболизму (примерно 10 %). Розувастатин является достаточно непрофильным субстратом для метаболизма изоферментами системы цитохрома Р450. CYP2C9 является основным

Старая редакция	Новая редакция
изоферментом, участвующем в метаболизме розувастатина, в то время как изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметилрозувастатин, который на 50 % менее активен, чем розувастатин, и лактоновые метаболиты, которые являются фармакологически неактивными. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное - его метаболитами.	изоферментом, участвующем в метаболизме розувастатина, в то время как изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметилрозувастатин, который на 50 % менее активен, чем розувастатин, и лактоновые метаболиты, которые являются фармакологически неактивными. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное - его метаболитами.
Выведение Примерно 90 % от принимаемой дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин), оставшаяся часть выводится почками. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 19 ч. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розувататина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.	*Выведение* Примерно 90 % от принимаемой дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин), оставшаяся часть выводится почками. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 19 ч. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розувататина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Старая редакция	Новая редакция
Линейность Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Изменений фармакокинетических параметров при приеме препарата несколько раз в сутки не отмечается. *Возраст и пол* Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры розувастатина. *Этнические группы* Сравнительные исследования фармакокинетики показали приблизительно двукратное увеличение среднего значения AUC (площадь под кривой «концентрация – время») и C_{max} (время достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови) у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с показателями у представителей европеоидной расы. У индусов было отмечено повышение среднего значения AUC и C_{max} примерно в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди представителей европеоидной и негроидной расы. *Почечная недостаточность* У пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности плазменная концентрация розувастатина или N-дисметилро-	*Линейность* Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Изменений фармакокинетических параметров при приеме препарата несколько раз в сутки не отмечается. *Возраст и пол* Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры розувастатина. *Этнические группы* Сравнительные исследования фармакокинетики показали приблизительно двукратное увеличение среднего значения AUC (площадь под кривой «концентрация – время») и C_{max} (время достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови) у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с показателями у представителей европеоидной расы. У индусов было отмечено повышение среднего значения AUC и C_{max} примерно в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди представителей европеоидной и негроидной расы. *Почечная недостаточность* У пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности плазменная концентрация розувастатина или N-дисметилро-

Старая редакция	Новая редакция
зувастатина существенно не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметилрозувастатина в 9 раз выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.	зувастатина существенно не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметилрозувастатина в 9 раз выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.
Печеночная недостаточность	*Печеночная недостаточность*
У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности с 7-ю баллами и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличение периода полувыведения розувастатина. Однако у 2-х пациентов с 8-ю и 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью было отмечено увеличение периода полувыведения примерно в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.	У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности с 7-ю баллами и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличение периода полувыведения розувастатина. Однако у 2-х пациентов с 8-ю и 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью было отмечено увеличение периода полувыведения примерно в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.
	Генетический полиморфизм
	Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе Розистарк®, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующих в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмеча-

Старая редакция	Новая редакция
	лось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.
Показания к применению - Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксону, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по Фредриксону) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. - Гомозиготная форма наследственной гиперхолестеринемии в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. - Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. - Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. - Снижение риска основных сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудис-	**Показания к применению** - Первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. - Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. - Гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете. - Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. - Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваску-

Старая редакция	Новая редакция
той смерти, инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии и артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов с наличием факторов повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза (таких как, повышенная концентрация С-реактивного белка, возраст, артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение и семейный анамнез раннего начала ИБС). - Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум, одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего развития ИБС).	ляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум, одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего развития ИБС).
Противопоказания *Для таблеток 10 и 20 мг* - повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; - заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности сывороточной активности трансаминаз и любое по-	**Противопоказания** *Для таблеток 10 и 20 мг* - повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; - заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности сывороточной активности трансаминаз и любое по-

Старая редакция	Новая редакция
вышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; - тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин); - миопатия; - одновременный прием циклоспорина; - у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений; - беременность и период грудного вскармливания; - у женщин детородного возраста, не применяющих надежные средства контрацепции; - возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); - непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (поскольку препарат содержит лактозу). *Для таблеток 40 мг* - повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; - заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; - почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин); - миопатия; - одновременный прием циклоспорина;	вышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; - тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин); - миопатия; - одновременный прием циклоспорина; - у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений; - беременность и период грудного вскармливания; - у женщин детородного возраста, не применяющих надежные средства контрацепции; - повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в крови более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы; - совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеаз; - возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); - непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (поскольку препарат содержит лактозу). *Для таблеток 40 мг* - повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; - заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению

Старая редакция	Новая редакция
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; - гипотиреоз; - личный или семейный анамнез мышечных заболеваний; - чрезмерное употребление алкоголя; - состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови; - одновременный прием фибратов; - беременность и период грудного вскармливания; - у женщин детородного возраста, не применяющих надежные средства контрацепции; - пациентом монголоидной расы; - возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); - непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (поскольку препарат содержит лактозу).	с верхней границей нормы; - почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин); - миопатия; - одновременный прием циклоспорина; - миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; - гипотиреоз; - личный или семейный анамнез мышечных заболеваний; - чрезмерное употребление алкоголя; - состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови; - одновременный прием фибратов; - беременность и период грудного вскармливания; - у женщин детородного возраста, не применяющих надежные средства контрацепции; - повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в крови более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы; - совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеаз; - пациентом монголоидной расы; - возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); - непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (поскольку препарат содержит лактозу).

Старая редакция	Новая редакция
С осторожностью *Для таблеток 10 и 20 мг* 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; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; возраст старше 70 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения; неконтролируемая эпилепсия; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременный прием фибратов. *Для таблеток 40 мг* Почечная недостаточность средней степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 70 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения; неконтролируемая эпилепсия. *Пациенты с печеночной недостаточностью* Данные о применении препарата у пациен-	**С осторожностью** *Для таблеток 10 и 20 мг* 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; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; возраст старше 70 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения; неконтролируемая эпилепсия; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременный прием фибратов; одновременное применение с колхицином и эзетимибом. *Для таблеток 40 мг* Почечная недостаточность средней степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 70 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения; неконтролируемая эпилепсия; одновре-

Старая редакция	Новая редакция
тов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствуют.	менное е применение с колхицином и эзетимибом. *Пациенты с печеночной недостаточностью* Данные о применении препарата у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствуют.
Способ применения и дозы Внутрь, не разжевывать и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат можно применять в любое время суток независимо от приема пищи. Перед началом лечения пациенту следует начать соблюдать диету с применением продуктов с низким содержанием холестерина, которая должна быть продолжена и во время всего периода лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, учитывая современные общепринятые рекомендации по целевым концентрациям липидов. При необходимости приема препарата в дозе 5 мг возможно применение препарата розувастатин в другой лекарственной форме или дозировке, например таблетки по 5 мг или таблетки по 10 мг с риской (таблетку в дозе 10 мг следует разделить на две части по риске). Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки как	**Способ применения и дозы** Внутрь, не разжевывать и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат можно применять в любое время суток независимо от приема пищи. Перед началом лечения пациенту следует начать соблюдать диету с применением продуктов с низким содержанием холестерина, которая должна быть продолжена и во время всего периода лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, учитывая современные общепринятые рекомендации по целевым концентрациям липидов. При необходимости приема препарата в дозе 5 мг возможно применение препарата розувастатин в другой лекарственной форме или дозировке, например таблетки по 5 мг или таблетки по 10 мг с риской (таблетку в дозе 10 мг следует разделить на две части по риске). Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки как

Старая редакция	Новая редакция
для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать уровень холестерина у каждого конкретного пациента и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, через 4 недели доза может быть увеличена. В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел «Побочное действие»), увеличение дозы до 40 мг, после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4-х недель терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы в 20 мг не был достигнут желаемый результат терапии, и которые будут находиться под наблюдением врача (см. раздел «Особые указания»). При назначении дозы 40 мг рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом. Не рекомендуется назначение дозы 40 мг	для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать уровень холестерина у каждого конкретного пациента и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, через 4 недели доза может быть увеличена. В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел «Побочное действие»), увеличение дозы до 40 мг, после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4-х недель терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы в 20 мг не был достигнут желаемый результат терапии, и которые будут находиться под наблюдением врача (см. раздел «Особые указания»). При назначении дозы 40 мг рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом. Не рекомендуется назначение дозы 40 мг

Старая редакция	Новая редакция
пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. После 2-4 недель терапии и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости дозу следует скорректировать.	пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. После 2-4 недель терапии и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости дозу следует скорректировать.
Дозу препарата следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата так, чтобы ожидаемая экспозиция к розувастатину не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» Таблицу 1).	Дозу препарата следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата так, чтобы ожидаемая экспозиция к розувастатину не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» Таблицу 1).
Пожилые пациенты	*Пожилые пациенты*
Не требуется коррекция дозы.	Не требуется коррекция дозы.
Пациенты с почечной недостаточностью	*Пациенты с почечной недостаточностью*
У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин) применение препарата противопоказано. Препарат в дозе 40 мг противопоказан пациентам с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60	У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин) применение препарата противопоказано. Препарат в дозе 40 мг противопоказан пациентам с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60

Старая редакция	Новая редакция
мл/мин). Пациентам с умеренным нарушением функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. *Пациенты с печеночной недостаточностью* Препарат противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел «Противопоказания»). *Этнические группы* У пациентов монголоидной расы возможно повышение системной концентрации розувастатина. Следует учитывать данный факт при назначении препарата данным группам пациентов. При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). *Пациенты, предрасположенные к миопатии* При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с предрасположенностью к миопатии составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано.	мл/мин). Пациентам с умеренным нарушением функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. *Пациенты с печеночной недостаточностью* Препарат противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел «Противопоказания»). *Этнические группы* У пациентов монголоидной расы возможно повышение системной концентрации розувастатина. Следует учитывать данный факт при назначении препарата данным группам пациентов. При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). *Генетический полиморфизм* У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов – носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Розистарк® составляет 20 мг 1 раз в сутки (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Старая редакция	Новая редакция
	Пациенты, предрасположенные к миопатии При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с предрасположенностью к миопатии составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано. *Сопутствующая терапия* Розувастатин связывается с различными транспортными белками, в частности с OATP1B1 и BCRP. При совместном применении препарата Розистарк® с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы 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 препаратами»). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Розистарк®. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Розистарк® и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. Раздел «Взаимодействие с други-

Старая редакция	Новая редакция
	ми лекарственными препаратами»).
Побочное действие Побочные эффекты, связанные с приемом препарата Розистарк®, обычно умеренно выраженные и проходят самостоятельно. Частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Для обозначения частоты побочных эффектов используется следующая классификация: *часто* (> 1/100 и < 1/10), *нечасто* (> 1/1000 и < 1/100), *редко* (> 1/10000 и < 1/1000), *очень редко* (< 1/10000), неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным). *Со стороны кожных покровов:* нечасто: кожный зуд, сыпь, крапивница. *Со стороны пищеварительного тракта:* часто: запор, тошнота, боль в животе; редко: панкреатит. *Со стороны центральной нервной системы:* часто: головная боль, головокружение; очень редко: полинейропатия, потеря памяти. *Со стороны иммунной системы:* редко: повышенная чувствительность, включая ангионевротический отек. *Со стороны эндокринной системы:* часто: сахарный диабет 2 типа.	**Побочное действие** Побочные эффекты, связанные с приемом препарата Розистарк®, обычно умеренно выраженные и проходят самостоятельно. Частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Для обозначения частоты побочных эффектов используется следующая классификация: *часто* (> 1/100 и < 1/10), *нечасто* (> 1/1000 и < 1/100), *редко* (> 1/10000 и < 1/1000), *очень редко* (< 1/10000), неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным). *Со стороны кожных покровов:* нечасто: кожный зуд, сыпь, крапивница; неуточненной частоты: синдром Стивенса-Джонсона. *Со стороны пищеварительного тракта:* часто: запор, тошнота, боль в животе; редко: панкреатит; очень редко: желтуха, гепатит; неуточненной частоты: диарея. *Со стороны центральной нервной системы:* часто: головная боль, головокружение; очень редко: полинейропатия, потеря памяти. *Со стороны иммунной системы:* редко: повышенная чувствительность, включая ангионевротический отек.

Старая редакция	Новая редакция
Прочие: часто: астенический синдром; неуточненной частоты: периферические отеки. *Со стороны опорно-двигательного аппарата:* часто: миалгия; редко: миопатия (включая миозит), рабдомиолиз; неуточненной частоты: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия. Действия на скелетные мышцы, вызывающие миалгию, миопатию (включая миозит) и в редких случаях – рабдомиолиз с развитием или без развития острой почечной недостаточности, наблюдалось у пациентов, принимавших любую дозу розувастатина, в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг. Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) выявлено у пациентов, принимавших розувастатин, но в большинстве случаев эти проявления были незначительными, бессимптомными и временными. В случае повышение активности КФК более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы терапия должна быть приостановлена (см. раздел «Особые указания»). *Со стороны мочевыделительной системы* При приеме розувастатина может наблюдаться протеинурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия или наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдаются менее чем у 1% пациентов, принимающих розувастатин в	*Со стороны эндокринной системы:* часто: сахарный диабет 2 типа. *Прочие:* часто: астенический синдром; неуточненной частоты: периферические отеки. *Со стороны опорно-двигательного аппарата:* часто: миалгия; редко: миопатия (включая миозит), рабдомиолиз; очень редко: артралгия; неуточненной частоты: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия. Действия на скелетные мышцы, вызывающие миалгию, миопатию (включая миозит) и в редких случаях – рабдомиолиз с развитием или без развития острой почечной недостаточности, наблюдалось у пациентов, принимавших любую дозу розувастатина, в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг. Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) выявлено у пациентов, принимавших розувастатин, но в большинстве случаев эти проявления были незначительными, бессимптомными и временными. В случае повышение активности КФК более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы терапия должна быть приостановлена (см. раздел «Особые указания»). *Со стороны мочевыделительной системы* При приеме розувастатина может наблюдаться протеинурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия или наличия следовых количеств до уровня ++ и выше)

Старая редакция	Новая редакция
дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3% пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг. Незначительное изменение количества белка в моче, выраженное в изменении от нулевого уровня или наличия следов до уровня +, наблюдалось при приеме препарата в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась и самостоятельно проходила в процессе лечения. При анализе данных клинических исследований не выявлена причинная связь между протеинурией и острыми или прогрессирующими заболеваниями почек. *Со стороны печени* При применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев это повышение незначительно, бессимптомно и временно. *Лабораторные показатели* При применении розувастатина наблюдались следующие изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, биллирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы. *Со стороны системы кроветворения:* неуточненной частоты: тромбоцитопения.	наблюдаются менее чем у 1% пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3% пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг. Незначительное изменение количества белка в моче, выраженное в изменении от нулевого уровня или наличия следов до уровня +, наблюдалось при приеме препарата в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась и самостоятельно проходила в процессе лечения. При анализе данных клинических исследований не выявлена причинная связь между протеинурией и острыми или прогрессирующими заболеваниями почек. Очень редко: гематурия, микрогематурия. *Со стороны печени* При применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев это повышение незначительно, бессимптомно и временно. *Лабораторные показатели* При применении розувастатина наблюдались следующие изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, биллирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.

Старая редакция	Новая редакция
Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: неуточненной частоты: гинекомастия. При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция. При длительном применении розувастатина сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких.	*Со стороны системы кроветворения:* неуточненной частоты: тромбоцитопения. *Со стороны дыхательной системы:* неуточненной частоты: кашель, одышка. *Со стороны репродуктивной системы и молочной железы:* неуточненной частоты: гинекомастия. При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция. При длительном применении розувастатина сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами *Ингибиторы транспортных белков:* розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. Таблицу 1 и разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). *Циклоспорин:* при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** ***Влияние применения других препаратов на розувастатин*** *Ингибиторы транспортных белков:* розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. Таблицу 1 и разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Старая редакция	Новая редакция
розувастатина увеличилось в 7 раз по сравнению со значениями, полученными у здоровых добровольцев (см. раздел «Противопоказания»). Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз. Одновременное применение препаратов не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови. *Антагонисты витамина К:* как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно непрямые антикоагулянты (например, варфарин или другие кумариновые антикоагулянты) может привести к увеличению протромбинового времени (международного нормализованного отношения - МНО). Отмена розувастатина или снижение дозы может вызвать уменьшение МНО. В таких случаях следует проводить мониторинг МНО. *Эзетимиб:* при одновременном применении розувастатина и эзетимиба не наблюдается изменения AUC или C_{max} обоих препаратов. *Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства:* одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»). На основании данных исследо-	*Циклоспорин:* при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина увеличилось в 7 раз по сравнению со значениями, полученными у здоровых добровольцев (см. раздел «Противопоказания»). Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз. Одновременное применение препаратов не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови. *Эзетимиб:* при одновременном применении розувастатина и эзетимиба не наблюдается изменения AUC или C_{max} обоих препаратов. Однако нельзя исключить риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом. *Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства:* одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»). На основании данных исследования специфических взаимодействий не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и никотиновая кислота в липидснижающих дозах (1 г или более в сутки) при одновременном при-

Старая редакция	Новая редакция
вания специфических взаимодействий не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и никотиновая кислота в липидснижающих дозах (1 г или более в сутки) при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы увеличивали риск возникновения миопатии, возможно, в связи с тем, что они могут вызвать миопатию и при применении в качестве монотерапии. Одновременный прием 40 мг розувастатина и фибратов противопоказан (см. раздел «Особые указания» и «Противопоказания»). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом и другими липидснижающими средствами в дозе более 1 г/сутки начальная доза препарата Розистарк® не должна превышать 5 мг. *Ингибиторы протеазы ВИЧ:* несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. В фармакокинетическом исследовании при одновременном приеме 20 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира /	менении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы увеличивали риск возникновения миопатии, возможно, в связи с тем, что они могут вызвать миопатию и при применении в качестве монотерапии. Одновременный прием 40 мг розувастатина и фибратов противопоказан (см. раздел «Особые указания» и «Противопоказания»). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом и другими липидснижающими средствами в дозе более 1 г/сутки начальная доза препарата Розистарк® не должна превышать 5 мг. *Ингибиторы протеазы ВИЧ:* несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. В фармакокинетическом исследовании при одновременном приеме 20 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира / 100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев выявлено повышение в 2 раза $AUC_{(0-24)}$ и в 5 раз C_{max} розувастатина. Поэтому, одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ при лечении пациентов с ВИЧ не рекомендуется. *Антациды:* одновременный прием розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия или магния гидроксид, может

Старая редакция	Новая редакция
100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев выявлено повышение в 2 раза $AUC_{(0-24)}$ и в 5 раз C_{max} розувастатина. Поэтому, одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ при лечении пациентов с ВИЧ не рекомендуется. *Антациды:* одновременный прием розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия или магния гидроксид, может привести к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50 %. Это действие выражено слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучалась. *Эритромицин:* одновременный прием розувастатина и эритромицина может привести к уменьшению $AUC_{(0-t)}$ розувастатина на 20 % и C_{max} розувастатина – на 30 %. Подобное взаимодействие может быть вызвано усилением моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина. *Пероральные контрацептивы / заместительная гормональная терапия:* одновременный прием розувастатина и пероральных контрацептивов может привести к увеличению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации следует учитывать при выборе дозы пероральных	привести к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучалась. *Эритромицин:* одновременный прием розувастатина и эритромицина может привести к уменьшению $AUC_{(0-t)}$ розувастатина на 20 % и C_{max} розувастатина – на 30 %. Подобное взаимодействие может быть вызвано усилением моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина. *Изоферменты цитохрома Р450:* результаты проведенных исследований in vitro и in vivo показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является достаточно слабым субстратом для этих изоферментов. Не было выявлено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). Современное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28 % (клинически значимо). Поэтому какое-либо взаимодействие лекарственных средств, связанное с метаболизмом цитохрома Р450, не ожидает-

Старая редакция	Новая редакция
контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и заместительной гормональной терапии отсутствуют, поэтому, нельзя исключать аналогичное действие при применении данного сочетания. Однако, такая комбинация препаратов широко использовалась в ходе проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами. *Изоферменты цитохрома Р450:* результаты проведенных исследований in vitro и in vivo показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является достаточно слабым субстратом для этих изоферментов. Не было выявлено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). Современное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28 % (клинически значимо). Поэтому какое-либо взаимодействие лекарственных средств, связанное с метаболизмом цитохрома Р450, не ожидается. *Другие лекарственные средства:* не ожидается клинически значимого взаимодействия	ся. *Колхицин:* случаи миопатии, включая рабдомиолиз, были зарегистрированы при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая розувастатин, и колхицина. ***Влияние применения розувастатина на другие препараты*** *Антагонисты витамина К:* как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно непрямые антикоагулянты (например, варфарин или другие кумариновые антикоагулянты) может привести к увеличению протромбинового времени (международного нормализованного отношения - МНО). Отмена розувастатина или снижение дозы может вызвать уменьшение МНО. В таких случаях следует проводить мониторинг МНО. *Пероральные контрацептивы / заместительная гормональная терапия:* одновременный прием розувастатина и пероральных контрацептивов может привести к увеличению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации следует учитывать при выборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розу-

Старая редакция

при одновременном применении розувастатина и дигоксина.

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

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию к розувастатину.

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
Атазанавир 300 мг/ ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 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
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
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

Новая редакция

вастатина и заместительной гормональной терапии отсутствуют, поэтому, нельзя исключать аналогичное действие при применении данного сочетания. Однако, такая комбинация препаратов широко использовалась в ходе проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные средства: не ожидается клинически значимого взаимодействия при одновременном применении розувастатина и дигоксина.

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

Дозу препарата Розистарк® следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Розистарк® должна составлять 5 мг 1 раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розистарк® 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 Розистарк® при одновременном примене-

Старая редакция

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 сут., 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 сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Без изменений

Новая редакция

нии с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром / атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

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

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
Атазанавир 300 мг / ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 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
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

Старая редакция

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%

Новая редакция

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 сут., 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 сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений

Старая редакция	Новая редакция
	Кетоконазол 200 мг 2 раза в 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%
Особые указания *Почечные эффекты* Протеинурия, преимущественно канальциевого происхождения, отмечалась у пациентов при приеме высоких доз розувастатина, в особенности 40 мг, которая в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не означает возникновения острого или прогрессирующего заболевания почек. Частота серьезных нарушений функции почек повышается при приеме 40 мг розувастатина. У таких пациентов во время лечения препаратом Розистарк® рекомендуется контролировать показатели функции почек. *Со стороны опорно-двигательного аппарата* При применении препарата Розистарка® во	**Особые указания** *Почечные эффекты* Протеинурия, преимущественно канальциевого происхождения, отмечалась у пациентов при приеме высоких доз розувастатина, в особенности 40 мг, которая в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не означает возникновения острого или прогрессирующего заболевания почек. Частота серьезных нарушений функции почек повышается при приеме 40 мг розувастатина. У таких пациентов во время лечения препаратом Розистарк® рекомендуется контролировать показатели функции почек. *Со стороны опорно-двигательного аппарата* При применении препарата Розистарка® во

Старая редакция	Новая редакция
всех дозировках, и, в особенности при приеме препарата в дозе, превышающей 20 мг, выявилась миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз. В очень редких случаях возникал рабдомиолиз при одновременном приеме эзетимиба и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В этом случае нельзя исключить фармакологического воздействия препаратов, поэтому одновременно эти препараты следует применять с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). При приеме препарата Розистарк® в дозе 40 мг частота случаев возникновения рабдомиолиза увеличивается. *Определение креатинфосфокиназы (КФК)* Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации результатов. Если исходный уровень КФК существенно повышен (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторное измерение подтверждает исходный уровень КФК (в 5 раз выше по сравнению с верхней границей нормы). *До начала терапии* Розистарк®, как и другие ингибиторы ГМГ-	всех дозировках, и, в особенности при приеме препарата в дозе, превышающей 20 мг, выявилась миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз. *Определение креатинфосфокиназы (КФК)* Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации результатов. Если исходный уровень КФК существенно повышен (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторное измерение подтверждает исходный уровень КФК (в 5 раз выше по сравнению с верхней границей нормы). *До начала терапии* Розистарк®, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза (см. раздел «С осторожностью). Следует оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и осуществлять клиническое наблюдение на протяжении всего курса лечения. *Во время терапии* Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появ-

Старая редакция	Новая редакция
КоА-редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся: - почечная недостаточность; - гипотиреоз (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»); - собственный или семейный анамнез мышечных заболеваний (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»); - наличие в анамнезе миотоксичности на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»); - злоупотребление алкоголем (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»); - возраст старше 70 лет; - состояния, сопровождающиеся увеличением концентрации препарата в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами») (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»); - одновременный прием фибратов (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»). У таких пациентов следует оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и осуществлять клиническое наблюдение на протяжении всего курса лечения. *Во время терапии* Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сооб-	ления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов следует обязательно осуществлять контроль активности КФК. Лечение следует прекратить, если активность КФК более чем в 5 раз превысила верхнюю границу нормы или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт, даже, если активность КФК в 5 раз меньше верхней границы нормы. Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розистарк® или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Регулярный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен. Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения уровня КФК в сыворотке 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 воздей-

Старая редакция	Новая редакция
щать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов следует обязательно осуществлять контроль активности КФК. Лечение следует прекратить, если активность КФК более чем в 5 раз превысила верхнюю границу нормы или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт, даже, если активность КФК в 5 раз меньше верхней границы нормы. Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розистарк® или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Регулярный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен. Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения уровня КФК в сыворотке 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.	ствия на скелетную мускулатуру при применении розувастатина и сопутствующей терапии. Однако, сообщалось об увеличении случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы совместно с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому, одновременный прием розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Должно быть тщательно оценено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки). Противопоказан одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Побочное действие»). Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розистарк® необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости требуется коррекция дозы. *Печень* Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редук-

Старая редакция	Новая редакция
Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при применении розувастатина и сопутствующей терапии. Однако, сообщалось об увеличении случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы совместно с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому, одновременный прием розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Должно быть тщательно оценено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки). Противопоказан одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Побочное действие»). Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розистарк® необходим контроль показателей липидного	тазы, Розистарк® следует с особой осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем или имеющим заболевания печени в анамнезе. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, следует прекратить прием препарата Розистарк® или уменьшить дозу препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основного заболевания должна проводиться до начала лечения розувастатином. *Этнические группы* В ходе фармакокинетических исследований выявлено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов китайского и японского происхождения по сравнению с показателями, полученными среди пациентов - представителей европеоидной расы (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»). *Ингибиторы протеазы ВИЧ* Одновременное применение розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Старая редакция	Новая редакция
обмена, при необходимости требуется коррекция дозы. Не следует назначать препарат пациентам с острыми, тяжелыми заболеваниями, позволяющими предположить миопатию или с возможным развитием вторичной почечной недостаточности (например: сепсис, артериальная гипертензия, хирургическое вмешательство, травма, метаболический синдром, судороги, эндокринные нарушения, водно-электролитные нарушения (см. раздел «С осторожностью»). *Печень* Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, Розистарк® следует с особой осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем или имеющим заболевания печени в анамнезе. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, следует прекратить прием препарата Розистарк® или уменьшить дозу препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»). Частота выраженности нарушений функции печени, связанных, в основном, с повышением активности «печеночных» трансаминаз, повышается при приеме 40 мг препарата.	*Лактоза* Не следует применять препарат у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией. *Интерстициальное заболевание легких* При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, сухой кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение веса и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами. *Сахарный диабет 2-го типа* Для пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л применение розувастатина приводит к повышенному риску развития сахарного диабета 2 типа.

Старая редакция	Новая редакция
У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основного заболевания должна проводиться до начала лечения розувастатином. *Этнические группы* В ходе фармакокинетических исследований выявлено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов китайского и японского происхождения по сравнению с показателями, полученными среди пациентов - представителей европеоидной расы (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»). *Ингибиторы протеазы ВИЧ* Одновременное применение розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). *Лактоза* Не следует применять препарат у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией. *Интерстициальное заболевание легких* При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, сухой кашель и ухудшение общего самочувствия	

Старая редакция	Новая редакция
(слабость, снижение веса и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами. *Сахарный диабет* Для пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л применение розувастатина приводит к повышенному риску развития сахарного диабета 2 типа.	
Форма выпуска Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг, 40 мг. По 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в ПА/Ал/ПВХ блистере; 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в ПА/Ал/ПВХ блистере; 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.	**Форма выпуска** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг, 40 мг. 10 мг: По 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в ПА/Ал/ПВХ блистере; 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. 20 мг и 40 мг: По 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в ПА/Ал/ПВХ блистере; 2, 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. 10 мг, 20 мг и 40 мг: По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в ПА/Ал/ПВХ блистере; 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Руководитель отдела регистрации Н.В.Шмелькова