

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**Сувардио®**

наименование лекарственного препарата

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

лекарственная форма, дозировка

Лек д.д., Словения

наименование производителя, страна

Изменение № 6

Дата внесения изменений «280722» 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства <u>Фармакодинамика</u> Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина (ХС). Розувастатин действует на печень, где осуществляется синтез ХС и	Фармакологические свойства <u>Фармакодинамика</u> Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина (ХС). Розувастатин действует на печень, где осуществляется синтез ХС и

катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Розувастатин увеличивает число рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, которые усиливают захват и катаболизм ЛПНП, и ингибирует синтез печенью липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым количество ЛПНП и ЛПОНП. Розувастатин снижает концентрацию общего ХС, триглицеридов (ТГ), ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП, ЛПНП, ХС-неЛПВП, аполипопротеина В (АпоВ) и повышает концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (АпоА-1) (см. таблицу 1), а также снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП, ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-1. После начала терапии розувастатином терапевтический эффект появляется в течение одной недели, через 2 недели лечения достигает 90 % от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический	катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Розувастатин увеличивает число рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, которые усиливают захват и катаболизм ЛПНП, и ингибирует синтез печенью липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым количество ЛПНП и ЛПОНП. Розувастатин снижает концентрацию общего ХС, триглицеридов (ТГ), ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП, ЛПНП, ХС-неЛПВП, аполипопротеина В (АпоВ) и повышает концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (АпоА-1) (см. таблицу 1), а также снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП, ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-1. После начала терапии розувастатином терапевтический эффект появляется в течение одной недели, через 2 недели лечения достигает 90 % от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический
--	--

эффект обычно достигается к 4 неделе и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Таблица 1. Зависимость ответа на лечение от дозы розувастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (типы IIa и IIb по Фредриксону) (среднее скорректированное процентное изменение относительно исходной концентрации).

До- за, мг	Ко- ли- чес- тво па- ци- ент- ов	ЛП- НП	Об- щи- й ХС	ЛП- ВП	ТГ	ХС- не- ЛП- ВП	Ап- оВ	Ап- оА- 1
Пла- це- бо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии вне зависимости от их расовой принадлежности, пола или возраста, в

эффект обычно достигается к 4 неделе и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Таблица 1. Зависимость ответа на лечение от дозы розувастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (типы IIa и IIb по Фредриксону) (среднее скорректированное процентное изменение относительно исходной концентрации).

До- за, мг	Ко- ли- чес- тво па- ци- ент- ов	ЛП- НП	Об- щи- й ХС	ЛП- ВП	ТГ	ХС- не- ЛП- ВП	Ап- оВ	Ап- оА- 1
Пла- це- бо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии вне зависимости от их 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 ЛПНП около 4,8 ммоль/л) при применении розувастатина в дозе 10 мг концентрация ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л. У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах от 20 мг до 80 мг по схеме форсированного титрования доз, отмечалась положительная динамика показателей липидного профиля. После титрования суточной дозы до 40 мг в сутки (12 недель терапии) концентрация ЛПНП снизилась на 53 %. У 33 % пациентов было достигнуто снижение концентрации ЛПНП менее 3 ммоль/л. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах 20 мг и 40 мг,	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 ЛПНП около 4,8 ммоль/л) при применении розувастатина в дозе 10 мг концентрация ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л. У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах от 20 мг до 80 мг по схеме форсированного титрования доз, отмечалась положительная динамика показателей липидного профиля. После титрования суточной дозы до 40 мг в сутки (12 недель терапии) концентрация ЛПНП снизилась на 53 %. У 33 % пациентов было достигнуто снижение концентрации ЛПНП менее 3 ммоль/л. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах 20 мг и 40 мг,
---	---

среднее снижение концентрации ЛПНП составило 22 %. Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении концентрации ТГ и с никотиновой кислотой (более 1 г в сутки) в отношении концентрации ЛПВП. У пациентов с низким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) (риск по Фрамингемской шкале менее 10 % за период более 10 лет) со средней концентрацией ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом, который оценивался по толщине комплекса «интимамедиа» сонных артерий (ТКИМ), розувастатин в дозе 40 мг/сут значительно замедлял скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12-ти сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо со скоростью -0,0145 мм/год (95 % доверительный интервал (CI): от -0,0196 до -0,0093, при $p < 0,0001$). Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с выраженной	среднее снижение концентрации ЛПНП составило 22 %. Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении концентрации ТГ и с никотиновой кислотой (более 1 г в сутки) в отношении концентрации ЛПВП. У пациентов с низким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) (риск по Фрамингемской шкале менее 10 % за период более 10 лет) со средней концентрацией ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом, который оценивался по толщине комплекса «интимамедиа» сонных артерий (ТКИМ), розувастатин в дозе 40 мг/сут значительно замедлял скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12-ти сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо со скоростью -0,0145 мм/год (95 % доверительный интервал (CI): от -0,0196 до -0,0093, при $p < 0,0001$). Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с выраженной
---	---

гиперхолестеринемией и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Применение у детей

Было проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое

исследование, в рамках которого проводилась терапия розувастатином в течение 12 недель (176 пациентов, 97 – мужского пола, 79 – женского пола) с последующим 40-недельным открытым периодом титрования дозы розувастатина (173 пациента, 96 – мужского пола и 77 – женского пола).

В это исследование включались пациенты в возрасте 10-17 лет (II-V стадия по шкале Таннера), в том числе пациенты женского пола с менархе ≥ 1 года назад, с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Применялся розувастатин в дозе 5 мг, 10 мг или 20 мг или плацебо в течение 12 недель, затем всем пациентам проводилась терапия розувастатином в течение 40 недель (открытая фаза). На фоне применения розувастатина в дозах 5 мг, 10 мг и 20 мг было отмечено

гиперхолестеринемией и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Применение у детей

Было проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое

исследование, в рамках которого проводилась терапия розувастатином в течение 12 недель (176 пациентов, 97 – мужского пола, 79 – женского пола) с последующим 40-недельным открытым периодом титрования дозы розувастатина (173 пациента, 96 – мужского пола и 77 – женского пола).

В это исследование включались пациенты в возрасте 10-17 лет (II-V стадия по шкале Таннера), в том числе пациенты женского пола с менархе ≥ 1 года назад, с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Применялся розувастатин в дозе 5 мг, 10 мг или 20 мг или плацебо в течение 12 недель, затем всем пациентам проводилась терапия розувастатином в течение 40 недель (открытая фаза). На фоне применения розувастатина в дозах 5 мг, 10 мг и 20 мг было отмечено

снижение концентрации ЛПНП на 38,3 %, 44,6 %, 50,0 % соответственно по сравнению с 0,7 % в группе плацебо. На момент завершения 40-недельной фазы исследования с титрованием дозы до максимальной дозы 20 мг в сутки в зависимости от целевых значений концентрации ЛПНП, 70 пациентов из 173 (40,5 %) достигли целевых значений ЛПНП (<2,8 ммоль/л). Через 52 недели лечения в рамках исследования не было отмечено влияния применения розувастатина на рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ) или процессы полового созревания. Численность популяции исследования была недостаточной для выявления редких побочных эффектов. Кроме того, применение розувастатина изучалось в 2-летнем открытом исследовании с титрованием дозы препарата, в котором приняло участие 198 пациентов детского возраста с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией в возрасте от 6 до 17 лет (88 пациентов мужского	снижение концентрации ЛПНП на 38,3 %, 44,6 %, 50,0 % соответственно по сравнению с 0,7 % в группе плацебо. На момент завершения 40-недельной фазы исследования с титрованием дозы до максимальной дозы 20 мг в сутки в зависимости от целевых значений концентрации ЛПНП, 70 пациентов из 173 (40,5 %) достигли целевых значений ЛПНП (<2,8 ммоль/л). Через 52 недели лечения в рамках исследования не было отмечено влияния применения розувастатина на рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ) или процессы полового созревания. Численность популяции исследования была недостаточной для выявления редких побочных эффектов. Кроме того, применение розувастатина изучалось в 2-летнем открытом исследовании с титрованием дозы препарата, в котором приняло участие 198 пациентов детского возраста с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией в возрасте от 6 до 17 лет (88 пациентов мужского
---	---

пола, 110 – женского пола, II-V стадия по шкале Таннера). Начальная доза розувастатина составляла 5 мг один раз в сутки. У пациентов в возрасте от 6 до 9 лет (n = 64) допускалось титрование дозы до 10 мг в сутки, у пациентов в возрасте от 10 до 17 лет (n = 134) – до 20 мг в сутки. После терапии розувастатином в течение 24 месяцев среднее снижение концентрации ЛПНП в плазме крови, оцененное методом наименьших квадратов, составило -43 % (исходная концентрация 236 мг/дл, концентрация к 24 месяцу 133 мг/дл), -45 % (исходная концентрация 234 мг/дл, концентрация к 24 месяцу 124 мг/дл) и -35 % (исходная концентрация 241 мг/дл, концентрация к 24 месяцу 153 мг/дл) у пациентов в возрасте от 6 до <10 лет, от 10 до <14 лет и от 14 до <18 лет соответственно. Применение розувастатина в дозах 5 мг, 10 мг и 20 мг также позволило достичь статистически значимых различий в средних значениях от исходного уровня следующих показателей:	пола, 110 – женского пола, II-V стадия по шкале Таннера). Начальная доза розувастатина составляла 5 мг один раз в сутки. У пациентов в возрасте от 6 до 9 лет (n = 64) допускалось титрование дозы до 10 мг в сутки, у пациентов в возрасте от 10 до 17 лет (n = 134) – до 20 мг в сутки. После терапии розувастатином в течение 24 месяцев среднее снижение концентрации ЛПНП в плазме крови, оцененное методом наименьших квадратов, составило -43 % (исходная концентрация 236 мг/дл, концентрация к 24 месяцу 133 мг/дл), -45 % (исходная концентрация 234 мг/дл, концентрация к 24 месяцу 124 мг/дл) и -35 % (исходная концентрация 241 мг/дл, концентрация к 24 месяцу 153 мг/дл) у пациентов в возрасте от 6 до <10 лет, от 10 до <14 лет и от 14 до <18 лет соответственно. Применение розувастатина в дозах 5 мг, 10 мг и 20 мг также позволило достичь статистически значимых различий в средних значениях от исходного уровня следующих показателей:
---	---

ЛПВП, ТГ, ХС-неЛПВП, ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, ТГ/ХС-ЛПВП, ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП, АпоВ, АпоВ/АпоА-1. Направленность этих изменений соответствовала улучшению показателей липидного обмена, которое сохранялось в течение 2 лет. Не было отмечено влияния применения розувастатина на рост, массу тела, ИМТ или процессы полового созревания детей после 24 месяцев лечения.	ЛПВП, ТГ, ХС-неЛПВП, ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, ТГ/ХС-ЛПВП, ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП, АпоВ, АпоВ/АпоА-1. Направленность этих изменений соответствовала улучшению показателей липидного обмена, которое сохранялось в течение 2 лет. Не было отмечено влияния применения розувастатина на рост, массу тела, ИМТ или процессы полового созревания детей после 24 месяцев лечения. Применение розувастатина в дозе 20 мг в сравнении с группой плацебо изучалось в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом перекрестном исследовании с участием 14 детей и подростков (возраст от 6 до 17 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Исследование включало вводную 4-х-недельную фазу с применением диеты и розувастатина в дозе 10 мг, переходную 6-недельную фазу с применением розувастатина в дозе 20 мг, которой предшествовал или за
---	---

которой следовал период лечения плацебо в течение 6 недель, и 12-недельная поддерживающая фаза, в течение которой все пациенты получали лечение розувастатином в дозе 20 мг. Пациентам, принимавшим эзетимиб или которым выполнялся аферез на момент начала исследования, соответствующее лечение продолжалось в течение всего исследования.

Статистически значимое ($p=0,005$) снижение ХС-ЛПНП (22,3 %, 85,4 мг/дл или 2,2 ммоль/л) наблюдалось после 6 недель лечения розувастатином в дозе 20 мг в сравнении с группой плацебо. Было выявлено статистически значимое снижение общего холестерина (20,1 %, $p=0,03$) ХС-нелПВП (22,9 %, $p=0,003$) и АпоВ (17,1 %, $p=0,024$). Также отмечалось снижение ТГ, соотношений ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общего холестерина/ХС-ЛПВП, ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП, и АпоВ/АпоА-1 после 6 недель применения розувастатина в дозе 20 мг в сравнении с группой плацебо.

	Снижение ХС-ЛПВП после 6 недель лечения розувастатином в дозе 20 мг, следовавшего за применением плацебо в течение 6 недель, сохранялось в течение более 12 недель постоянной терапии. У одного пациента наблюдалось дальнейшее снижение ХС-ЛПНП (8,0 %), общего холестерина (6,7 %) и ХС-нЛПВП (7,4 %) после 6 недель применения розувастатина и титрования до 40 мг. Во время дополнительной открытой фазы применения розувастатина в дозе 20 мг у 9 из этих пациентов сроком до 90 недель снижение уровня ХС-ЛПНП сохранялось в диапазоне от -12,1 % до -21,3 %.
Побочное действие Побочные эффекты, возникающие на фоне применения розувастатина, как правило, выражены незначительно и проходят самостоятельно. В контролируемых исследованиях менее чем у 4 % пациентов, получавших терапию данным препаратом, лечение было прервано по причине развития нежелательных	Побочное действие Побочные эффекты, возникающие на фоне применения розувастатина, как правило, выражены незначительно и проходят самостоятельно. В контролируемых исследованиях менее чем у 4 % пациентов, получавших терапию данным препаратом, лечение было прервано по причине развития нежелательных

явлений. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, развитие побочных эффектов носит в основном дозозависимый характер. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. Ниже представлены нежелательные реакции, полученные как в ходе клинических исследований, так и в постмаркетинговый период. <u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u> редко: тромбоцитопения. <u>Нарушения со стороны иммунной системы</u>	явлений. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, развитие побочных эффектов носит в основном дозозависимый характер. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. Ниже представлены нежелательные реакции, полученные как в ходе клинических исследований, так и в постмаркетинговый период. <u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u> редко: тромбоцитопения. <u>Нарушения со стороны иммунной системы</u>
---	---

<i>редко:</i> реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. <u>Нарушения со стороны эндокринной системы</u> <i>часто:</i> СД 2-го типа. Частота развития СД на фоне применения розувастатина зависит от наличия или отсутствия таких факторов риска, как концентрация глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышение концентрации ТГ в плазме крови, артериальная гипертензия в анамнезе (см. раздел «Особые указания»). <u>Нарушения психики</u> <i>частота неизвестна:</i> депрессия. <u>Нарушения со стороны нервной системы</u> <i>часто:</i> головная боль, головокружение; <i>очень редко:</i> полинейропатия, потеря памяти; <i>частота неизвестна:</i> периферическая нейропатия, нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения. <u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u>	<i>редко:</i> реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. <u>Нарушения со стороны эндокринной системы</u> <i>часто:</i> СД 2-го типа. Частота развития СД на фоне применения розувастатина зависит от наличия или отсутствия таких факторов риска, как концентрация глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышение концентрации ТГ в плазме крови, артериальная гипертензия в анамнезе (см. раздел «Особые указания»). <u>Нарушения психики</u> <i>частота неизвестна:</i> депрессия. <u>Нарушения со стороны нервной системы</u> <i>часто:</i> головная боль, головокружение; <i>очень редко:</i> полинейропатия, потеря памяти; <i>частота неизвестна:</i> периферическая нейропатия, нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения. <u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u>
---	---

<i>частота неизвестна:</i> кашель, одышка. <u>Нарушения со стороны пищеварительной системы</u> <i>часто:</i> запор, тошнота, боль в животе; <i>редко:</i> панкреатит; <i>частота неизвестна:</i> диарея. <u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u> <i>редко:</i> повышение активности «печеночных» трансаминаз; <i>очень редко:</i> желтуха, гепатит. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у небольшого числа пациентов наблюдалось дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз. В большинстве случаев эти нарушения имели минимальную выраженность, являлись бессимптомными и проходили самостоятельно. <u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u> <i>нечасто:</i> кожный зуд, сыпь, крапивница; <i>частота неизвестна:</i> синдром Стивенса-Джонсона.	<i>частота неизвестна:</i> кашель, одышка. <u>Нарушения со стороны пищеварительной системы</u> <i>часто:</i> запор, тошнота, боль в животе; <i>редко:</i> панкреатит; <i>частота неизвестна:</i> диарея. <u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u> <i>редко:</i> повышение активности «печеночных» трансаминаз; <i>очень редко:</i> желтуха, гепатит. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у небольшого числа пациентов наблюдалось дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз. В большинстве случаев эти нарушения имели минимальную выраженность, являлись бессимптомными и проходили самостоятельно. <u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u> <i>нечасто:</i> кожный зуд, сыпь, крапивница; <i>частота неизвестна:</i> синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная
---	---

<u>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</u> <i>часто:</i> миалгия; <i>редко:</i> миопатия (включая миозит), рабдомиолиз, волчаночный синдром, разрыв мышц; <i>очень редко:</i> артралгия; <i>частота неизвестна:</i> иммуноопосредованная некротизирующая миопатия, нарушения со стороны сухожилий, включая случаи их разрыва. Нежелательные явления со стороны мышечной ткани, такие как миалгия, миопатия (включая миозит и, редко, рабдомиолиз с развитием острой почечной недостаточности или без нее) отмечались у пациентов, получавших розувастатин во всех дозах, чаще - при применении доз 20 мг и выше. Сообщалось о развитии дозозависимого повышения активности креатинфосфокиназы (КФК) у пациентов, получавших розувастатин; в большинстве случаев эти нарушения имели минимальную выраженность, были	сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром). <u>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</u> <i>часто:</i> миалгия; <i>редко:</i> миопатия (включая миозит), рабдомиолиз, волчаночный синдром, разрыв мышц; <i>очень редко:</i> артралгия; <i>частота неизвестна:</i> иммуноопосредованная некротизирующая миопатия, нарушения со стороны сухожилий, включая случаи их разрыва. Нежелательные явления со стороны мышечной ткани, такие как миалгия, миопатия (включая миозит и, редко, рабдомиолиз с развитием острой почечной недостаточности или без нее) отмечались у пациентов, получавших розувастатин во всех дозах, чаще - при применении доз 20 мг и выше. Сообщалось о развитии дозозависимого повышения активности креатинфосфокиназы (КФК) у пациентов, получавших розувастатин; в большинстве случаев
---	--

бессимптомными и проходили самостоятельно. При повышении активности КФК >5 ВГН розувастатин следует отменить (см. <i>раздел «Особые указания»</i>). <u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</u> <i>очень редко</i>: гематурия. При приеме розувастатина может наблюдаться развитие протеинурии. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия или наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдались менее чем у 1 % пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг или 20 мг, и примерно у 3 %, принимающих препарат в дозе 40 мг. Незначительное изменение количества белка в моче (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	эти нарушения имели минимальную выраженность, были бессимптомными и проходили самостоятельно. При повышении активности КФК >5 ВГН розувастатин следует отменить (см. <i>раздел «Особые указания»</i>). <u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</u> <i>очень редко</i>: гематурия. При приеме розувастатина может наблюдаться развитие протеинурии. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия или наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдались менее чем у 1 % пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг или 20 мг, и примерно у 3 %, принимающих препарат в дозе 40 мг. Незначительное изменение количества белка в моче (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
---	--

или прогрессирующими заболеваниями почек. <u>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</u> очень редко: гинекомастия; <u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u> часто: астенический синдром; частота неизвестна: отеки. <u>Лабораторные показатели</u> Повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушение функции щитовидной железы. На фоне применения некоторых статинов сообщалось о развитии следующих побочных эффектов: • сексуальная дисфункция; • в единичных случаях развитие интерстициального заболевания легких, особенно у пациентов, получавших терапию статинами в течение длительного времени. <i>Дети</i>	исследований не выявлена причинная связь между протеинурией и острыми или прогрессирующими заболеваниями почек. <u>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</u> очень редко: гинекомастия; <u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u> часто: астенический синдром; частота неизвестна: отеки. <u>Лабораторные показатели</u> Повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушение функции щитовидной железы. На фоне применения некоторых статинов сообщалось о развитии следующих побочных эффектов: • сексуальная дисфункция; • в единичных случаях развитие интерстициального заболевания легких, особенно у пациентов, получавших терапию статинами в течение длительного времени.
---	--

В 52-недельном клиническом исследовании было отмечено увеличение частоты развития выраженного повышения активности КФК в плазме крови (>10 ВГН) и симптомов со стороны мышечной системы после физических нагрузок при применении препарата у детей по сравнению со взрослыми пациентами. Частота развития остальных побочных эффектов была сопоставима с частотой их развития при применении препарата у взрослых пациентов.	<i>Дети</i> В 52-недельном клиническом исследовании было отмечено увеличение частоты развития выраженного повышения активности КФК в плазме крови (>10 ВГН) и симптомов со стороны мышечной системы после физических нагрузок при применении препарата у детей по сравнению со взрослыми пациентами. Частота развития остальных побочных эффектов была сопоставима с частотой их развития при применении препарата у взрослых пациентов.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами <u><i>Влияние других препаратов на розувастатин</i></u> <i>Ингибиторы транспортных белков</i> Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). Применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме	Взаимодействие с другими лекарственными средствами <u><i>Влияние других препаратов на розувастатин</i></u> <i>Ингибиторы транспортных белков</i> Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). Применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме

крови, следствием чего может стать повышение риска развития миопатии (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина и *циклоспорина* AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Совместное применение этих препаратов приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз, при этом плазменная концентрация *циклоспорина* не меняется. Совместное применение розувастатина и *циклоспорина* противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы ВИЧ-протеаз

Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов ВИЧ-протеаз может приводить к значительному увеличению AUC розувастатина (см. Таблицу 2). В фармакокинетическом исследовании одновременное применение 20 мг

крови, следствием чего может стать повышение риска развития миопатии (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина и *циклоспорина* AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Совместное применение этих препаратов приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз, при этом плазменная концентрация *циклоспорина* не меняется. Совместное применение розувастатина и *циклоспорина* противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы ВИЧ-протеаз

Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов ВИЧ-протеаз может приводить к значительному увеличению AUC розувастатина (см. Таблицу 2). В фармакокинетическом исследовании одновременное применение 20 мг

розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора ВИЧ-протеаз (400 мг <i>лопинавира</i>/100 мг <i>ритонавира</i>) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно 2-кратному и 5-кратному увеличению AUC_{0-24} и C_{max} розувастатина соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов ВИЧ-протеаз не рекомендуется (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). <i>Гемфиброзил</i> и другие липидснижающие препараты Одновременное применение розувастатина и <i>гемфиброзила</i> приводит к увеличению C_{max} и AUC розувастатина в 2 раза. Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается значимого фармакокинетического взаимодействия розувастатина с <i>фенофибратом</i>, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие между препаратами.	розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора ВИЧ-протеаз (400 мг <i>лопинавира</i>/100 мг <i>ритонавира</i>) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно 2-кратному и 5-кратному увеличению AUC_{0-24} и C_{max} розувастатина соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов ВИЧ-протеаз не рекомендуется (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). <i>Гемфиброзил</i> и другие липидснижающие препараты Одновременное применение розувастатина и <i>гемфиброзила</i> приводит к увеличению C_{max} и AUC розувастатина в 2 раза. Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается значимого фармакокинетического взаимодействия розувастатина с <i>фенофибратом</i>, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие между препаратами.
---	---

Гемфиброзил, фенофибрат, <i>другие фибраты</i> и <i>никотиновая кислота</i> 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 способны вызывать развитие миопатии при применении в монотерапии. Одновременное применение розувастатина в дозе 40 мг и фибратов противопоказано. При одновременном применении розувастатина с гемфибросилом и другими липидснижающими средствами начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг. <i>Эзетимиб</i> Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и <i>эзетимиба</i> в дозе 10 мг приводит к повышению AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией. Нельзя исключить возможность	Гемфиброзил, фенофибрат, <i>другие фибраты</i> и <i>никотиновая кислота</i> 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 способны вызывать развитие миопатии при применении в монотерапии. Одновременное применение розувастатина в дозе 40 мг и фибратов противопоказано. При одновременном применении розувастатина с гемфибросилом и другими липидснижающими средствами начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг. <i>Эзетимиб</i> Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и <i>эзетимиба</i> в дозе 10 мг приводит к повышению AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией. Нельзя исключить возможность
---	---

фармакодинамического взаимодействия розувастатина и эзетимиба, которое способно привести к увеличению риска развития нежелательных явлений. <i>Антациды</i> Одновременное применение розувастатина и <i>антацидов</i> в суспензиях, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина приблизительно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не установлено. <i>Эритромицин</i> Одновременное применение розувастатина и <i>эритромицина</i> приводит к уменьшению AUC_{0-t} и C_{max} розувастатина на 20 % и 30 % соответственно. Подобное взаимодействие может быть вызвано усилением моторики кишечника, обусловленным приемом эритромицина. <i>Изоферменты цитохрома P450</i>	фармакодинамического взаимодействия розувастатина и эзетимиба, которое способно привести к увеличению риска развития нежелательных явлений. <i>Антациды</i> Одновременное применение розувастатина и <i>антацидов</i> в суспензиях, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина приблизительно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не установлено. <i>Эритромицин</i> Одновременное применение розувастатина и <i>эритромицина</i> приводит к уменьшению AUC_{0-t} и C_{max} розувастатина на 20 % и 30 % соответственно. Подобное взаимодействие может быть вызвано усилением моторики кишечника, обусловленным приемом эритромицина. <i>Изоферменты цитохрома P450</i>
---	---

Результаты исследований <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Следовательно, развитие лекарственных взаимодействий, обусловленных изоферментами цитохрома P450 маловероятно. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). <i>Взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые требуют коррекции дозы розувастатина (см. Таблицу 2).</i> Дозу препарата Сувардио® следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными препаратами, увеличивающими AUC розувастатина. Начальная доза	Результаты исследований <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Следовательно, развитие лекарственных взаимодействий, обусловленных изоферментами цитохрома P450 маловероятно. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). <i>Взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые требуют коррекции дозы розувастатина (см. Таблицу 2).</i> Дозу препарата Сувардио® следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными препаратами, увеличивающими AUC розувастатина. Начальная доза
--	--

препарата Сувардио® должна составлять 5 мг один раз в сутки, если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более. Следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина так, чтобы его ожидаемая AUC не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Сувардио® не должна превышать 20 мг при одновременном применении с гемфиброзилом (увеличение AUC розувастатина в 1,9 раза), 10 мг – при одновременном применении с атазанавиром/ритонавиром (увеличение AUC в 3,1 раза).

Таблица 2. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания).

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
	на	на

препарата Сувардио® должна составлять 5 мг один раз в сутки, если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более. Следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина так, чтобы его ожидаемая AUC не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Сувардио® не должна превышать 20 мг при одновременном применении с гемфиброзилом (увеличение AUC розувастатина в 1,9 раза), 10 мг – при одновременном применении с атазанавиром/ритонавиром (увеличение AUC в 3,1 раза).

Если препарат вызывал увеличение AUC менее чем в 2 раза, снижения начальной дозы не требуется, однако следует соблюдать осторожность при применении розувастатина в дозах выше 20 мг.

Таблица 2. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина

Циклоспори н 75-200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза	(AUC, данные приведены в порядке убывания).		
Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза	Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастати на	Изменение AUC розувастати на
Атазанавир 300 мг/ритонави р 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза	Софосбувир /велпатасви р/воксилапр евир (400 мг – 100 мг – 100 мг) + Воксилапре вир (100 мг) 1 раз в сутки, 15 дней	10 мг, один раз в сутки	Увеличение в 7,4 раза
Симепревир 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки	Увеличение в 2,8 раза	Циклоспори н 75-200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза	Даролутами д 600 мг 2 раза в сутки, 5 дней	5 мг, 1 раз в сутки	Увеличение в 5,2 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапр евир 150 мг/ритонави р 100 мг 1 раз в сутки/дасаб увир 400 мг 2 раза в	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза	Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
			Атазанавир 300	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза

сутки, 14 дней			мг/ритонави р 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней		
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза	Симепревир 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки	Увеличение в 2,8 раза
Глекапреви р 400 мг/пибрента свир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,2 раза	Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Лопинавир 400 мг/ритонави р 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза	Омбитасвир 25 мг/паритапр евир 150 мг/ритонави р 100 мг 1 раз в сутки/дасаб увир 400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Клопидогре л 300 мг нагрузочная доза, далее 75 мг в сутки	20 мг, однократная доза	Увеличение в 2 раза	Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Гемфибрози л 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза	Глекапреви р 400 мг/пибрента	5 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,2 раза

Элтромбопа г 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза	свир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней		
Дарунавир 600 мг/ритонави р 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза	Лопинавир 400 мг/ритонави р 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Типранавир 500 мг/ритонави р 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза	Клопидогре л 300 мг нагрузочная доза, далее 75 мг в сутки	20 мг, однократная доза	Увеличение в 2 раза
Дронедазон 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза	Гемфибрози л 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Итраконазо л 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза	Элтромбопа г 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза	Дарунавир 600 мг/ритонави р 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Фосампрена вир 700 мг/ритонави р 100 мг 2	10 мг однократно	Без изменений	Типранавир 500	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза

раза в сутки, 8 дней			мг/ритонави р 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней		
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений	Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений	Итраконазо л 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений	Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Рифампици н 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений	Фосампрена вир 700 мг/ритонави р 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений	Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений	Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Эритромици н 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20 %	Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Байкалин 50 мг 3 раз в	20 мг однократно	Снижение на 47 %			

сутки, 14 дней			Рифампици н 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
<u>Влияние розувастатина на другие препараты</u>			Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
<i>Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия (ЗГТ)</i>			Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 % и 34 % соответственно. Такое увеличение плазменных концентраций следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов.			Эритромици н 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20 %
Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и ЗГТ отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко применялась женщинами во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась.			Байкалин 50 мг 3 раз в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %
<i>Дигоксин</i>			<u>Влияние розувастатина на другие препараты</u>		
			<i>Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия (ЗГТ)</i>		
			Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 % и 34 % соответственно. Такое		

Не ожидается клинически значимого взаимодействия при одновременном применении розувастатина и <i>дигоксина</i>. <i>Фузидовая кислота</i> Риск развития миопатии и рабдомиолиза может возрастать при одновременном применении <i>фузидовой кислоты</i> и статинов. Механизм данного взаимодействия (фармакокинетического или фармакодинамического) неизвестен. Имеются сообщения о случаях развития рабдомиолиза, в том числе с летальным исходом, при применении таких комбинаций. При необходимости применения <i>фузидовой кислоты</i> терапию розувастатином необходимо прекратить на время применения <i>фузидовой кислоты</i> (см. раздел «Особые указания»). <i>Антагонисты витамина К</i> Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих терапию	увеличение плазменных концентраций следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и <i>ЗГТ</i> отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко применялась женщинами во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась. <i>Дигоксин</i> Не ожидается клинически значимого взаимодействия при одновременном применении розувастатина и <i>дигоксина</i>. <i>Фузидовая кислота</i> Риск развития миопатии и рабдомиолиза может возрастать при одновременном применении <i>фузидовой кислоты</i> и статинов. Механизм данного взаимодействия (фармакокинетического или фармакодинамического) неизвестен. Имеются сообщения о случаях
--	--

антагонистами витамина К (например, <i>варфарином</i> или <i>другими кумариновыми антикоагулянтами</i>) может привести к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Отмена или снижение дозы розувастатина может вызвать уменьшение МНО, поэтому в таких случаях требуется его мониторинг. <i>Применение у детей</i> Исследования, посвященные изучению лекарственных взаимодействий розувастатина, проводились только у взрослых. В какой степени эти результаты отражают лекарственные взаимодействия розувастатина у детей неизвестно.	развития рабдомиолиза, в том числе с летальным исходом, при применении таких комбинаций. При необходимости применения фузидовой кислоты терапию розувастатином необходимо прекратить на время применения фузидовой кислоты (см. <i>раздел «Особые указания»</i>). <i>Антагонисты витамина К</i> Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих терапию антагонистами витамина К (например, <i>варфарином</i> или <i>другими кумариновыми антикоагулянтами</i>) может привести к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Отмена или снижение дозы розувастатина может вызвать уменьшение МНО, поэтому в таких случаях требуется его мониторинг. <i>Применение у детей</i> Исследования, посвященные изучению лекарственных
---	--

	взаимодействий розувастатина, проводились только у взрослых. В какой степени эти результаты отражают лекарственные взаимодействия розувастатина у детей неизвестно.
Особые указания Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). <i>Влияние на почки</i> Протеинурия (определялась с использованием тест-полосок), преимущественно канальцевого происхождения, отмечалась у пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в особенности 40 мг), но в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Показано, что развитие такой протеинурии не означает возникновение острого или прогрессирование существующего заболевания почек. Частота тяжелых нарушений функции почек	Особые указания Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). <i>Влияние на почки</i> Протеинурия (определялась с использованием тест-полосок), преимущественно канальцевого происхождения, отмечалась у пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в особенности 40 мг), но в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Показано, что развитие такой протеинурии не означает возникновение острого или прогрессирование существующего заболевания почек. Частота тяжелых нарушений функции почек

повышается при приеме 40 мг розувастатина. Рекомендуется регулярно контролировать показатели функции почек во время терапии розувастатином в дозе 40 мг. <i>Костно-мышечная система</i> При применении препарата Сувардио® во всех дозах, в особенности, при приеме препарата в дозе 20 мг и выше, были выявлены миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз. Очень редко возникал рабдомиолиз при одновременном приеме эзетимиба и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В этом случае нельзя исключить фармакологическое взаимодействие препаратов, поэтому совместно препарат Сувардио® и эзетимиб следует применять с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Частота случаев рабдомиолиза при приеме препарата Сувардио® в дозе 40 мг увеличивается. Определение активности КФК не следует проводить после	повышается при приеме 40 мг розувастатина. Рекомендуется регулярно контролировать показатели функции почек во время терапии розувастатином в дозе 40 мг. <i>Костно-мышечная система</i> При применении препарата Сувардио® во всех дозах, в особенности, при приеме препарата в дозе 20 мг и выше, были выявлены миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз. Очень редко возникал рабдомиолиз при одновременном приеме эзетимиба и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В этом случае нельзя исключить фармакологическое взаимодействие препаратов, поэтому совместно препарат Сувардио® и эзетимиб следует применять с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Частота случаев рабдомиолиза при приеме препарата Сувардио® в дозе 40 мг увеличивается. Определение активности КФК не следует проводить после
--	--

интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности данного фермента, так как это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если активность КФК до начала терапии существенно повышена (>5 ВГН), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию препаратом Сувардио[®], если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (>5 ВГН). Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся: • почечная недостаточность; • гипотиреоз (для дозы 40 мг); • миопатия в анамнезе (в т. ч. наследственная) (для дозы 40 мг); • наличие в анамнезе миотоксичности на фоне приема	интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности данного фермента, так как это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если активность КФК до начала терапии существенно повышена (>5 ВГН), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию препаратом Сувардио[®], если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (>5 ВГН). Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся: • почечная недостаточность; • гипотиреоз (для дозы 40 мг); • миопатия в анамнезе (в т. ч. наследственная) (для дозы 40 мг); • наличие в анамнезе миотоксичности на фоне приема
--	--

других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов (для дозы 40 мг); • злоупотребление алкоголем (для дозы 40 мг); • возраст старше 70 лет; • состояния, сопровождающиеся увеличением плазменной концентрации розувастатина (для дозы 40 мг); • одновременный прием фибратов (для дозы 40 мг). У таких пациентов следует оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и осуществлять клиническое наблюдение на протяжении всего курса терапии. <i>Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой!</i> У таких пациентов следует обязательно осуществлять контроль	других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов (для дозы 40 мг); • злоупотребление алкоголем (для дозы 40 мг); • возраст старше 70 лет; • состояния, сопровождающиеся увеличением плазменной концентрации розувастатина (для дозы 40 мг); • одновременный прием фибратов (для дозы 40 мг). У таких пациентов следует оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и осуществлять клиническое наблюдение на протяжении всего курса терапии. <i>Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой!</i> У таких пациентов следует обязательно осуществлять контроль
--	--

активности КФК. Лечение следует прекратить, если отмечается повышение активности КФК >5 ВГН или если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК <5 ВГН). Если после отмены препарата симптомы исчезают, а активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата или о назначении альтернативного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за состоянием пациента. Регулярный контроль активности КФК у пациентов при отсутствии симптомов рабдомиолиза нецелесообразен. Не отмечено признаков увеличения нежелательных явлений со стороны скелетной мускулатуры при приеме препарата Сувардио® и сопутствующей терапии. Однако увеличение числа случаев миозита и миопатии было выявлено у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	активности КФК. Лечение следует прекратить, если отмечается повышение активности КФК >5 ВГН или если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК <5 ВГН). Если после отмены препарата симптомы исчезают, а активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата или о назначении альтернативного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за состоянием пациента. Регулярный контроль активности КФК у пациентов при отсутствии симптомов рабдомиолиза нецелесообразен. Не отмечено признаков увеличения нежелательных явлений со стороны скелетной мускулатуры при приеме препарата Сувардио® и сопутствующей терапии. Однако увеличение числа случаев миозита и миопатии было выявлено у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы
---	---

совместно с производными фибриновой кислоты (включая гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами ВИЧ-протеаз и антибиотиками из группы макролидов. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при сочетанном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому одновременный прием розувастатина и гемфиброзила не рекомендован. Необходимо тщательно оценить соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут). Противопоказан одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).	совместно с производными фибриновой кислоты (включая гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами ВИЧ-протеаз и антибиотиками из группы макролидов. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при сочетанном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому одновременный прием розувастатина и гемфиброзила не рекомендован. Необходимо тщательно оценить соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут). Противопоказан одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
--	--

Розувастатин не следует назначать одновременно с системной терапией фузидовой кислотой и, по крайней мере, в течение 7 дней после прекращения терапии данным препаратом. Если в период лечения розувастатином необходимо назначение фузидовой кислоты, розувастатин следует отменить на период её применения. Имеются сообщения о случаях развития рабдомиолиза, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших одновременно терапию розувастатином и фузидовой кислотой. Пациентов следует проинформировать о необходимости немедленно обратиться к врачу при возникновении таких симптомов, как мышечная слабость, боль или повышение чувствительности в мышцах. Терапия статинами может быть снова начата не ранее, чем через 7 дней после отмены фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда необходимо применение фузидовой кислоты в течение длительного времени, необходим	Розувастатин не следует назначать одновременно с системной терапией фузидовой кислотой и, по крайней мере, в течение 7 дней после прекращения терапии данным препаратом. Если в период лечения розувастатином необходимо назначение фузидовой кислоты, розувастатин следует отменить на период её применения. Имеются сообщения о случаях развития рабдомиолиза, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших одновременно терапию розувастатином и фузидовой кислотой. Пациентов следует проинформировать о необходимости немедленно обратиться к врачу при возникновении таких симптомов, как мышечная слабость, боль или повышение чувствительности в мышцах. Терапия статинами может быть снова начата не ранее, чем через 7 дней после отмены фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда необходимо применение фузидовой кислоты в течение длительного времени, необходим
---	---

тщательный контроль состояния пациента (см. <i>раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»</i>). Препарат Сувардио® не следует назначать пациентам с острыми, тяжелыми заболеваниями, с подозрением на миопатию или с возможным развитием вторичной почечной недостаточности (например, сепсис, артериальная гипертензия, хирургическое вмешательство, травма, метаболический синдром, СД, судороги, эндокринные нарушения, водно-электролитные нарушения). <i>Воздействие на печень</i> Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, розувастатин следует с особой осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим в анамнезе заболевания печени. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до и через 3 месяца после начала лечения. Если активность «печеночных» трансаминаз в плазме	тщательный контроль состояния пациента (см. <i>раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»</i>). Препарат Сувардио® не следует назначать пациентам с острыми, тяжелыми заболеваниями, с подозрением на миопатию или с возможным развитием вторичной почечной недостаточности (например, сепсис, артериальная гипертензия, хирургическое вмешательство, травма, метаболический синдром, СД, судороги, эндокринные нарушения, водно-электролитные нарушения). <i>Тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи</i> При применении розувастатина наблюдались тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и лекарственную сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). Данные поражения кожи могут угрожать жизни пациентов и приводить к летальным исходам. До начала терапии пациенты должны
---	--

крови >3 ВГН, следует прекратить прием препарата или уменьшить принимаемую дозу. Частота выраженных нарушений функции печени (связанных, в основном, с повышением активности «печеночных» трансаминаз), повышается при приеме препарата в дозе 40 мг. У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, развившейся вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома, терапия основного заболевания должна проводиться до начала лечения розувастатином. <i>Пациенты монголоидной расы</i> В ходе фармакокинетических исследований выявлено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов монголоидной расы по сравнению с данными, полученными среди представителей европеоидной расы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»). <i>Ингибиторы ВИЧ-протеаз</i>	быть проинформированы о необходимости контроля за состоянием кожи и срочного обращения за медицинской помощью в случае развития признаков и симптомов подобных состояний. В случае появления признаков и симптомов тяжелых токсических поражений кожи терапию розувастатином следует немедленно прекратить и рассмотреть альтернативные варианты лечения. В случае развития тяжелых нежелательных реакций со стороны кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона и DRESS-синдром, возобновление терапии розувастатином у данного пациента противопоказано. <i>Воздействие на печень</i> Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, розувастатин следует с особой осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим в анамнезе заболевания печени. Рекомендуется проводить определение показателей функции
--	--

У пациентов, получающих одновременно ингибиторы ВИЧ-протеаз и розувастатин, возможно увеличение AUC розувастатина. Одновременный прием розувастатина с ингибиторами ВИЧ-протеаз не рекомендован (см. <i>раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»</i>). <i>Интерстициальное заболевание легких</i> При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного периода времени, сообщалось о единичных случаях развития интерстициального заболевания легких. Его проявлениями могут быть одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на развитие данного осложнения следует прекратить терапию статинами. <i>СД</i> Имеются данные, что статины способны повышать концентрацию глюкозы в плазме крови у пациентов, имеющих повышенный риск развития	печени до и через 3 месяца после начала лечения. Если активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови >3 ВГН, следует прекратить прием препарата или уменьшить принимаемую дозу. Частота выраженных нарушений функции печени (связанных, в основном, с повышением активности «печеночных» трансаминаз), повышается при приеме препарата в дозе 40 мг. У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, развившейся вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома, терапия основного заболевания должна проводиться до начала лечения розувастатином. <i>Пациенты монголоидной расы</i> В ходе фармакокинетических исследований выявлено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов монголоидной расы по сравнению с данными, полученными среди представителей европеоидной расы
--	---

СД. Это может приводить к возникновению гипергликемии, что может потребовать назначения соответствующей терапии. Тем не менее, преимущества от снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения статинов превышают этот риск, по этой причине не следует прерывать терапию при развитии гипергликемии. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов, имеющих факторы повышенного риска развития СД, такие как концентрация глюкозы в плазме крови натошак 5,6-6,9 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышенная концентрация ТГ в плазме крови и артериальная гипертензия. В одном исследовании общая частота развития СД составляла 2,8 % в группе розувастатина по сравнению с 2,3 % в группе плацебо.

Применение у детей

Изменения роста, массы тела, ИМТ и вторичных половых признаков по шкале Таннера в процессе терапии

(см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Ингибиторы ВИЧ-протеаз

У пациентов, получающих одновременно ингибиторы ВИЧ-протеаз и розувастатин, возможно увеличение AUC розувастатина. Одновременный прием розувастатина с ингибиторами ВИЧ-протеаз не рекомендован (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного периода времени, сообщалось о единичных случаях развития интерстициального заболевания легких. Его проявлениями могут быть одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на развитие данного осложнения следует прекратить терапию статинами.

СД

розувастатином изучались у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет в течение 2 лет. После двухлетнего периода наблюдения не было отмечено влияния применения препарата на рост, массу тела, ИМТ и половое созревание детей.

В клиническом исследовании, посвященном применению розувастатина в течение 52 недель у детей и подростков, было отмечено увеличение частоты развития выраженного повышения активности КФК в плазме крови (>10 ВГН) и симптомов со стороны мышечной системы после физических нагрузок при применении препарата у детей по сравнению с пациентами более старшего возраста (см. *раздел «Побочное действие»*).

Имеются данные, что статины способны повышать концентрацию глюкозы в плазме крови у пациентов, имеющих повышенный риск развития СД. Это может приводить к возникновению гипергликемии, что может потребовать назначения соответствующей терапии. Тем не менее, преимущества от снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения статинов превышают этот риск, по этой причине не следует прерывать терапию при развитии гипергликемии. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов, имеющих факторы повышенного риска развития СД, такие как концентрация глюкозы в плазме крови натошак 5,6-6,9 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышенная концентрация ТГ в плазме крови и артериальная гипертензия. В одном исследовании общая частота развития СД составляла 2,8 % в группе розувастатина по сравнению с 2,3 % в группе плацебо.

	В клиническом исследовании, посвященном применению розувастатина в течение 52 недель у детей и подростков, было отмечено увеличение частоты развития выраженного повышения активности КФК в плазме крови (>10 ВГН) и симптомов со стороны мышечной системы после физических нагрузок при применении препарата у детей по сравнению с пациентами более старшего возраста (см. раздел «Побочное действие»).
Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3; телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.	Организация, принимающая претензии потребителей: АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д.70; телефон: (495) 660 75 09, факс: (495) 660 75 10.

Руководитель группы регистрации
новых продуктов
АО «Сандоз»



Бобрышева Е.С.