МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001357-231219
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Розувастатин-Тева

Регистрационный номер: ЛП-001357

Торговое наименование: Розувастатин-Тева

Международное непатентованное наименование: розувастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Таблетки 5 мг. 1 таблетка содержит: *действующее вещество* розувастатин кальция (в пересчете на розувастатин) 5,21 (5,00) мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 47,82 мг, кросповидон 30,00 мг, лактоза 54,97 мг, повидон-К30 8,50 мг, натрия стеарилфумарат 3,50 мг; *оболочка пленочная* Опадрай II 85F23426 оранжевый (поливиниловый спирт - частично гидролизованный 1,800 мг, титана диоксид (Е171) 1,025 мг, макрогол-3350 0,909 мг, тальк 0,666 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,075 мг, краситель железа оксид черный (Е172) 0,003 мг, краситель солнечный закат желтый (Е110) 0,022 мг).

Таблетки 10 мг, 20 мг, 40 мг. 1 таблетка содержит: *действующее вещество* розувастатин кальция (в пересчете на розувастатин) 10,42 (10,00)/20,83 (20,00)/41,67 (40,00) мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 45,22/ 90,45/ 80,03 мг, кросповидон 30,00/60,00/ 60,00 мг, лактоза 52,36/104,72/94,30 мг, повидон-К30 8,50/17,00/17,00 мг, натрия стеарилфумарат 3,50/7,00/7,00 мг; *оболочка пленочная* Опадрай II 85F24155 розовый (поливиниловый спирт - частично гидролизованный 1,800/3,600/3,600 мг, титана диоксид (Е171) 1,105/2,210/2,210 мг, макрогол-3350 0,909/ 1,818/ 1,818 мг, тальк 0,666/1,332/1,332 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,009/0,018/0,018 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,005/0,010/0,010 мг, краситель азорубин алюминиевый лак (Е122) 0,005/0,009/0,009 мг, индигокармин алюминиевый лак (Е132) 0,001/0,003/0,003 мг).

Описание

Таблетки 5 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого или светло-оранжевого (возможен сероватый оттенок) до оранжевого цвета, с гравировкой «N» на одной стороне и «5» - на другой.

Таблетки 10 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, с гравировкой «N» на одной стороне и «10» - на другой.

Таблетки 20 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, с гравировкой «N» на одной стороне и «20» - на другой.

Таблетки 40 мг. Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, с гравировкой «N» на одной стороне и «40» - на другой.

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

Код АТХ: C10AA07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Розувастатин увеличивает число рецепторов ХС-ЛПНП на поверхности клеток печени, увеличивая захват и катаболизм ХС-ЛПНП, что, в свою очередь, приводит к ингибированию синтеза холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенные концентрации ХС-ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает концентрацию аполипопротеина В (АпоВ), холестерина нелипопротеидов высокой плотности (ХС-неЛПВП), ХС-ЛПОНП, ТГ и увеличивает концентрацию аполипопротеина А I (АпоА-I), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий холестерин/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект появляется в течение одной недели после начала терапии розувастатином, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией, с гипертриглицеридемией или без нее, в т.ч. у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

Аддитивный эффект отмечается при комбинированном назначении с фенофибратом (в

отношении снижения концентрации ТГ) и никотиновой кислотой в липиднижающих дозах ≥1 г/сут (в отношении концентрации ХС-ЛПВП), однако возможность таких сочетаний должна оцениваться лечащим врачом с учетом возможных рисков.

Фармакокинетика

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

Распределение. Розувастатин накапливается преимущественно в печени, основном органе синтеза ХС и клиренса ХС-ЛПНП. Объем распределения (V_d) - примерно 134 л. Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) составляет приблизительно 90%.

Метаболизм. Биотрансформируется в небольшой степени (около 10%), являясь непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома Р450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-дисметил и лактоновые метаболиты. N-дисметильный метаболит примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное - его метаболитами.

Выведение. Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник. Оставшаяся часть выводится почками. Период полувыведения ($T_{1/2}$) - примерно 19 часов. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы препарата. Среднее значение плазменного клиренса составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации - 21,7%).

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный анионный переносчик ХС, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Возраст и пол

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

Этнические группы

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация-время») и C_{max} розувастатина у пациентов азиатской расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) в сравнении с европейцами; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и

C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике между европейцами и представителями негроидной расы.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести величина плазменной концентрации розувастатина или N-дисметильного метаболита существенно не меняется.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметильного метаболита в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличения $T_{1/2}$ розувастатина (пациенты с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью). У отдельных пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, как минимум, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 (транспортер органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение 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 классификации Фредриксона, 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 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 (более 2 мг/л) при наличии, как минимум, одного из дополнительных факторов риска, таких как: артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

Противопоказания

Для дозировок препарата 5 мг, 10 мг, 20 мг:

- гиперчувствительность к розувастатину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз и любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН));
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений;
- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохраненной репродуктивной функцией;
- возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения розувастатина у детей и подростков до 18 лет);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактоза).

Для дозировки препарата 40 мг:

- гиперчувствительность к розувастатину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз и любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);

- пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно:
  - — почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);
  - — гипотиреоз;
  - — личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
  - — миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
  - — чрезмерное употребление алкоголя;
  - — состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
  - — одновременный прием фибратов;
  - — пациенты азиатской расы;
- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохраненной репродуктивной функцией;
- возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения розувастатина у детей и подростков до 18 лет);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактоза).

С осторожностью

Для дозировок препарата 5 мг, 10 мг, 20 мг:

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

Для дозировки препарата 40 мг:

Почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин), возраст старше 65 лет, заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или

электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные приступы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Розувастатин-Тева противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. При диагностировании беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Женщины репродуктивного возраста должны применять надежные методы контрацепции. Поскольку холестерин и продукты его биосинтеза важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата.

Данные в отношении проникновения розувастатина в грудное молоко отсутствуют, поэтому при необходимости применения препарата Розувастатин-Тева в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, препарат можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не измельчая.

До начала терапии препаратом Розувастатин-Тева пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа, принимая во внимание текущие рекомендации по целевой концентрации липидов. Рекомендуемая начальная доза препарата Розувастатин-Тева для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг 1 раз/сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться концентрацией холестерина в плазме крови пациента и принимать во внимание риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития нежелательных реакций (НР). В случае необходимости через 4 недели доза может быть увеличена.

Пациенты с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно пациенты с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат при приеме дозы 20 мг в течение 4-недельной терапии, при увеличении дозы препарата до 40 мг должны находиться под контролем врача в связи с возможным повышением риска НР.

Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. После 2-4-х недель терапии и/или повышении дозы препарата Розувастатин-Тева

необходим контроль показателей липидного обмена.

У *пациентов пожилого возраста* (старше 65 лет) коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Противопоказано применение препарата Розувастатин-Тева в любых дозах у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 30 мл/мин). Противопоказано применение препарата Розувастатин-Тева в дозировке 40 мг у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК < 60 мл/мин). Пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести рекомендуется начальная доза препарата – 5 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Розувастатин противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе.

Особые популяции. Этнические группы. При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди японцев и китайцев (см. раздел «Особые указания»). Следует учитывать данный факт при применении препарата Розувастатин-Тева у данных групп пациентов. Для пациентов азиатской расы рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг. Противопоказано применение препарата Розувастатин-Тева в дозе 40 мг у пациентов азиатской расы.

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 суточная доза препарата Розувастатин-Тева составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Предрасположенность к миопатии

Противопоказано применение препарата Розувастатин-Тева в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (См. раздел «Особые указания»). При применении доз 10 и 20 мг рекомендуется начальная доза для пациентов данной группы - 5 мг.

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности с OATP1B1 и BCRP). При одновременном применении препарата Розувастатин-Тева с циклоспорином и ингибиторами протеазы ВИЧ (включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром) возрастает риск возникновения миопатии (включая рабдомиолиз), поэтому

следует рассмотреть возможность альтернативной терапии или временной отмены препарата Розувастатин-Тева. В случае, если одновременное применение этих препаратов неизбежно, следует оценить соотношение пользы/риска сопутствующей терапии с препаратом Розувастатин-Тева и рассмотреть возможность снижения его дозы.

Побочное действие

НР, наблюдаемые при приеме препарата Розувастатин-Тева, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения НР носит, в основном, дозозависимый характер.

Частота возникновения побочных эффектов приведена в соответствии со следующей классификацией: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Нарушения со стороны эндокринной системы: часто - сахарный диабет 2-го типа.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение; частота неизвестна - периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - запор, тошнота, боли в животе; редко - панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: при применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - кожный зуд, кожная сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - миалгия; редко - миопатия (включая миозит), рабдомиолиз, волчаночноподобный синдром, разрыв мышц.

При применении препарата Розувастатин-Тева во всех дозировках и, в особенности, при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия (включая миозит), в редких случаях - рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее. Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) наблюдается у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным,

бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН), терапия должна быть приостановлена.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: у пациентов, получавших Розувастатин-Тева, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдается у менее 1% пациентов, получающих препарат в дозе 10-20 мг, и у приблизительно 3% пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг. Незначительное изменение количества белка в моче отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - астенический синдром.

Лабораторные и инструментальные данные: при применении розувастатина также наблюдались следующие изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, повышение концентрации билирубина, повышение активности гаммаглютамилтрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.

Пострегистрационное применение

Сообщалось о следующих НР в постмаркетинговом применении розувастатина:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна - тромбоцитопения.

Нарушения психики: частота неизвестна - депрессия, нарушение сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения.

Нарушения со стороны нервной системы: очень редко - потеря или снижение памяти; частота неизвестна - периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна - кашель, одышка, интерстициальное заболевание легких (особенно при длительном применении).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень редко - желтуха, гепатит; частота неизвестна - диарея.

Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна - синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень редко - артралгия; частота неизвестна - иммуно-опосредованная некротизирующая миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко - гематурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна - сексуальная дисфункция, гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: частота неизвестна - периферические отеки.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих НР: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, гипергликемия, повышение концентрации гликозилированного гемоглобина. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов.

Передозировка

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

Специфического антидота нет. При необходимости проводят симптоматическую терапию, необходим контроль функции печени и активности КФК. Гемодиализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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»).

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев (см. таблицу 1). Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Розувастатин противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ): несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный приём ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции к розувастатину (см. таблицу 1). Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению $AUC_{(0-24)}$ и C_{max}

розувастатина соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания», таблицу 1).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза максимальной концентрации розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно, в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии (см. раздел «Особые указания»). При одновременном приёме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг, прием в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Эзетимиб: одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 1). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом.

Антациды: одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих магния и алюминия гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин: одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приёмом эритромицина.

Изоферменты цитохрома Р450: результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Поэтому не

ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов цитохрома Р450. Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

Фузидовая кислота: исследований по изучению взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводилось. Как и при приеме других статинов, в пострегистрационном применении розувастатина были получены сообщения о случаях рабдомиолиза при совместном приеме розувастатина и фузидовой кислоты. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами. При необходимости возможно временное прекращение приема препарата Розувастатин-Тева.

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

Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими AUC розувастатина. Если ожидается увеличение AUC в 2 раза и более, начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина так, чтобы ожидаемая AUC розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза розувастатина при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром - 10 мг (увеличение AUC в 3,1 раза).

***Таблица 1.* Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (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 сутки, 6 мес.	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Регорафениб 160 мг, 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Симепревир 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,8 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2.7 раза
Омбитасвир 25 мг/Паритапревир 150 мг/ Ритонавир 100 мг 1 раз в сутки / Дасабувир 400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2.6 раза

Гразопревир 200 мг/Элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2.3 раза
Глекапревир 400 мг/Пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2.2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 ч	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней	однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампицин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К: начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия: одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и средств заместительной гормонотерапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные средства: не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Особые указания

Влияние на функцию почек

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек. У пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата

При применении розувастатина во всех дозировках и, в особенности, при приеме препарата в дозе свыше 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, рабдомиолиз (в редких случаях).

Определение активности 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 полученных результатов. В случае, если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше, чем ВГН), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (выше более чем в 5 раз по сравнению с ВГН).

До начала терапии

Перед применением розувастатина, также как и перед применением других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии у пациентов с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза (см. раздел «С осторожностью»); следует соблюдать меры предосторожности и проводить тщательное врачебное наблюдение за такими пациентами.

Во время лечения

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленно сообщить врачу при появлении новых, ранее не отмечавшихся симптомов необъяснимой мышечной боли, мышечной слабости или судорог, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или при резкой выраженности мышечных симптомов и чувстве ежедневного дискомфорта (даже если активность КФК в 5 раз меньше по сравнению с ВГН). Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном применении розувастатина или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом.

Рутинный контроль активности КФК при отсутствии вышеописанных симптомов нецелесообразен.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в плазме крови во время терапии или при прекращении приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при сочетанном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное назначение розувастатина и гемфиброзила.

Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием розувастатина в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розувастатин-Тева необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости доза препарата корректируется.

Влияние на функцию печени

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

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала применения розувастатина.

Данные или опыт применения розувастатина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (выше 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют.

Особые популяции. Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований среди китайских и японских пациентов отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов-европейцев (см. разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Не рекомендуется совместное применение розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный 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

У пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатином ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований по изучению влияния препарата Розувастатин-Тева на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось. При применении препарата Розувастатин-Тева следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

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

По 10 таблеток в блистер из ориентированного полиамида/алюминиевой фольги/ПВХ и алюминиевой фольги.

По 3 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

При производстве на ООО «Тева», Россия:

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

По 10 таблеток в блистер из ориентированного полиамида/алюминиевой фольги/ПВХ и алюминиевой фольги.

По 3 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель:

1. Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

18 Эли Гурвитц Ст., Инд. Зоун, Кфар Саба, Израиль

2. ООО «Тева»,

Россия, Ярославская обл., г. Ярославль, ул. 1-я Технологическая, д. 20

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес в интернете: www.teva.ru

Менеджер по регистрации ЕАЭС Суворова Д.Е.