

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

наименование лекарственного препарата

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

лекарственная форма, дозировка

Зентива к.с., Чешская Республика

наименование производителя, страна

Изменение № 3

Дата внесения Изменения « » **07 02 22** 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания <i>Для т аблет ок 10 мг и 20 мг:</i> - повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; - заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); - выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин.); - миопатия; - одновременный прием	Противопоказания <i>Для т аблет ок 10 мг и 20 мг:</i> - повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; - заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы [ВГН]); - нарушения функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин.); - миопатия; - одновременный прием циклоспорина (для суточной дозы 10 мг и 20 мг);

142729

Изменение №3 к Инструкции ЛП-001704-2508107

Старая редакция	Новая редакция
циклоспорина; - у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции; - пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений; - непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу); - детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).	- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции; - пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений; - непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу); - детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
<i>Для т аблет ок 40 мг:</i>	<i>Для т аблет ок 40 мг:</i>
- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; - одновременный прием циклоспорина; - у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции; - заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы)	- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; - заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН); - пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: - нарушение функции почек средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин); - гипотиреоз; - личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;

Старая редакция	Новая редакция
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 приёма других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; • чрезмерное употребление алкоголя; • состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина; • одновременный прием фибратов; • пациентам азиатской расы; • непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу); • детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).	- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; - чрезмерное употребление алкоголя; - состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови; - одновременный прием фибратов; - пациентам монголоидной расы; • одновременный прием циклоспорина; • у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции; • непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу); • детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
Побочное действие Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно	Побочное действие Нежелательные реакции, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены

Старая редакция	Новая редакция
выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. Ниже представлен профиль нежелательных реакций для розувастатина, составленный на основании данных из клинических исследований и обширного пострегистрационного опыта. Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных). <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i> редко – тромбоцитопения. <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> часто – головная боль, головокружение; очень редко – периферическая нейропатия, потеря или снижение памяти; частота неизвестна – нарушения сна, включая бессоницу и «кошмарные» сновидения. <i>Нарушения психики:</i> частота неизвестна	незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения нежелательных реакций носит, в основном, дозозависимый характер. Ниже представлен профиль нежелательных реакций для розувастатина, составленный на основании данных из клинических исследований и обширного пострегистрационного опыта. Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных). <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i> редко – тромбоцитопения. <i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i> редко – реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. <i>Нарушения со стороны эндокринной системы:</i> часто – сахарный диабет (частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска [уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м²,

Изменение №3 к Инструкции ЛП-001704-2508107

Старая редакция		Новая редакция
– депрессия. <i>Нарушения со стороны пищеварительной системы:</i> часто – тошнота, запор, боль в животе; нечасто – рвота; редко – панкреатит; частота неизвестна – диарея. <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i> редко – дозозависимое транзиторное повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); очень редко – гепатит, желтуха. <i>Нарушения со стороны дыхательной системы:</i> частота неизвестна – кашель, диспноэ. <i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i> редко – реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i> часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозит), рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью и без нее (у пациентов, получавших лечение в дозах > 20 мг в сутки); очень редко – артралгия; частота неизвестна – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> нечасто – кожный зуд, крапивница, кожная сыпь; частота неизвестна – синдром Стивенса-		повышение концентрации триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе)]. <i>Нарушения психики:</i> частота неизвестна – депрессия. <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> часто – головная боль, головокружение; очень редко – полинейропатия, потеря памяти; частота неизвестна – периферическая нейропатия, нарушения сна, включая бессоницу и «кошмарные» сновидения. <i>Нарушения со стороны дыхательной системы:</i> частота неизвестна – кашель, диспноэ. <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> часто – тошнота, запор, боль в животе; редко – панкреатит; частота неизвестна – диарея. <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i> редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз; очень редко – гепатит, желтуха. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> нечасто – кожный зуд, крапивница, кожная сыпь; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i> часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозит), рабдомиолиз; очень редко – артралгия; частота неизвестна – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия, нарушения со

Старая редакция	Новая редакция
Джонсона. <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i> часто – протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1 % пациентов, получающих дозу препарата 10-20 мг в сутки, и у приблизительно 3 % пациентов, получающих 40 мг в сутки. Протеинурия уменьшается в процессе терапии и не связана с возникновением заболевания почек или инфекцией мочевыводящих путей; очень редко – гематурия. <i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:</i> очень редко – гинекомастия. <i>Влияние на показатели лабораторных и инструментальных исследований:</i> нечасто – дозозависимое повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК). В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. При повышении активности более чем в 5 раз по сравнению с ВГН терапия препаратом Розукард® должна быть временно приостановлена. Повышение концентрации гликозилированного гемоглобина в плазме крови. <i>Прочие:</i> часто – астенический синдром,	стороны связочного аппарата, иногда осложненные разрывом связок. <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i> очень редко – гематурия. <i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:</i> очень редко – гинекомастия. <i>Общие нарушения и реакции в месте введения:</i> часто – астения; частота неизвестна – отеки. <u>Влияние препарата на функцию почек</u> У пациентов, получавших розувастатин, отмечалась преимущественно канальцевая протеинурия, выявляемая при помощи индикаторных полосок. Изменение содержания белка в моче от полного отсутствия или следов до показателя ++ и более отмечалось в любой период лечения менее чем у 1 % пациентов, получавших дозы 10 и 20 мг, и примерно у 3 % пациентов, получавших дозу 40 мг. При применении дозы 20 мг отмечалось незначительное положительное изменение (от полного отсутствия или следов до показателя +). В большинстве случаев протеинурия становится менее выраженной или разрешается спонтанно при продолжении терапии. Анализ данных клинических исследований и опыт пострегистрационного применения препарата до настоящего времени свидетельствуют об отсутствии причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

Изменение №3 к Инструкции ЛП-001704-2508107

Старая редакция	Новая редакция
частота неизвестна – периферические отеки. При применении препарата Розукард® отмечались изменения следующих лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). О развитии следующих нежелательных явлений сообщалось во время применения некоторых статинов: • эректильная дисфункция; • единичные случаи интерстициального заболевания легких (особенно при длительном применении); • сахарный диабет 2 типа: частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия в анамнезе).	У пациентов, получавших розувастатин, отмечались случаи развития гематурии, согласно данным клинических исследований, она развивалась очень редко. <u>Влияние препарата на скелетные мышцы</u> Влияние на скелетные мышцы, например, развитие миалгии, миопатии (включая миозит) и, в редких случаях, рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью или без нее, наблюдалось у пациентов, получавших розувастатин в любых дозах (и особенно в дозах > 20 мг). У пациентов, принимавших розувастатин, отмечалось дозозависимое повышение концентрации КФК, которое в большинстве случаев было слабовыраженным, бессимптомным и временным. При увеличении концентрации КФК (более чем в 5 раз относительно ВГН) прием препарата должен быть прекращен. <u>Влияние препарата на функцию печени</u> Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин, отмечалось дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз, которое в большинстве случаев было слабовыраженным, бессимптомным и временным. <u>Изменения лабораторных показателей</u> При применении препарата Розукард® отмечались изменения следующих лабораторных показателей: повышение

Старая редакция	Новая редакция
Взаимодействие с другими лекарственными средствами <u>Влияние применения других препаратов на розувастатин</u> <i>Ингибиторы транспортных белков:</i> 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 крови и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 3 и разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). <i>Циклоспорин:</i> при одновременном	концентрации глюкозы, билирубина, активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), нарушения функции щитовидной железы. При применении некоторых статинов наблюдаются следующие нежелательные явления: • эректильная дисфункция; • единичные случаи интерстициального заболевания легких (особенно при длительном применении); • гипергликемия; • повышение концентрации гликированного гемоглобина. Взаимодействие с другими лекарственными средствами <u>Влияние применения других препаратов на розувастатин</u> <i>Ингибиторы транспортных белков</i> Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, включая транспортер органических анионов OATP1B1 и эффлюксный переносчик BCRP. Одновременное применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 1 и разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). <i>Циклоспорин</i> При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC

Изменение №3 к Инструкции ЛП-001704-2508107

Старая редакция	Новая редакция
применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев (см. таблицу 3). Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Препарат Розукард® противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»). <i>Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ):</i> несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. табл. 3). Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} розувастатина, соответственно. Поэтому одновременный прием препарата Розукард® и ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания», таблицу 3).	розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев (см. таблицу 1). Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Препарат Розукард® противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»). <i>Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)</i> Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. таблицу 1). Например, в фармакокинетическом исследовании одновременный прием розувастатина в дозе 10 мг и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира + 100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев приводил к увеличению значений AUC и C_{max} розувастатина примерно в 3 и 7 раз соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно только после тщательной коррекции дозы розувастатина с учетом ожидаемого увеличения его воздействия (см. таблицу 1 и разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»). <i>Гемфиброзил и другие гиполитидемические средства</i>

Изменение №3 к Инструкции ЛП-001704-2508107

Старая редакция	Новая редакция
<i>Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства:</i> совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза $C_{\max}$ и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, фармакодинамическое взаимодействие возможно. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (более 1 г в сутки) 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 приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах пациентам рекомендуется начальная доза препарата Розукард® 5 мг, прием в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»).	Совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза $C_{\max}$ и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, фармакодинамическое взаимодействие возможно. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (≥ 1 г в сутки) 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 приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах пациентам рекомендуется начальная доза препарата Розукард® 5 мг, прием в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»). <i>Эзетимиб</i> Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 1). Нельзя исключить увеличение риска

Изменение №3 к Инструкции ЛП-001704-2508107

Старая редакция	Новая редакция
<i>Фузидовая кислота:</i> конкретных исследований по изучению лекарственного взаимодействия фузидовой кислоты и розувастатина не проводилось, но были отмечены отдельные сообщения о случаях рабдомиолиза. <i>Эзетимиб:</i> одновременное применение препарата Розукард® в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 3). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между препаратом Розукард® и эзетимибом. <i>Антациды:</i> 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. <i>Эритромицин:</i> одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20 % и C_{max}	возникновения нежелательных реакций из-за фармакодинамического взаимодействия между препаратом Розукард® и эзетимибом. <i>Антациды</i> 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 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось. <i>Тикагрелор</i> Применение тикагрелора может приводить к развитию почечной недостаточности и оказывать влияние на выведение розувастатина с мочой, что повышает риск накопления розувастатина. В ряде случаев совместное применение тикагрелора и розувастатина приводило к снижению функции почек, повышению концентрации КФК и развитию рабдомиолиза. <i>Клопидогрел</i> Было доказано, что клопидогрел повышает экспозицию розувастатина у пациентов в 2 раза (AUC) и в 1,3 раза (C_{max}) после приема клопидогрела в дозе 300 мг и в 1,4 раза (AUC) без влияния на показатель C_{max} после повторного приема клопидогрела в дозе 75 мг. <i>Эритромицин</i> Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC

Изменение №3 к Инструкции ЛП-001704-2508107

Старая редакция	Новая редакция
розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина. <i>Изоферменты системы цитохрома P450:</i> результаты исследований <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов системы цитохрома P450. Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). <i>Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 3)</i> Дозу препарата Розукард® следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию	розувастатина на 20 % и C_{max} розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина. <i>Изоферменты системы цитохрома P450</i> Результаты исследований <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> показали, что розувастатин не является ингибитором или индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами в результате метаболизма с участием изоферментов системы цитохрома P450. Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). <u>Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. дополнительно таблицу 1)</u> Следует корректировать дозу розувастатина при необходимости его одновременного применения с другими лекарственными средствами, которые увеличивают экспозицию розувастатина. Лечение следует начинать с дозы розувастатина 5 мг 1 раз в сутки, если ожидается увеличение экспозиции (AUC) примерно в 2 раза или более. Суточная доза розувастатина должна быть

Изменение №3 к Инструкции ЛП-001704-2508107

Старая редакция			Новая редакция																																						
розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Розукард® должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розукард® так, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Розукард® при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром - 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза). Таблица 3. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания) - результаты опубликованных клинических исследований.			скорректирована таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую при применении дозы 40 мг в сутки без взаимодействующих лекарственных препаратов, например, 20 мг розувастатина с гемфиброзилом (1,9-кратное увеличение) или 10 мг розувастатина в комбинации с атаканавиром/ритонавиром (3,1-кратное увеличение) Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания) - результаты опубликованных клинических исследований.																																						
<table><tr><th>Режим сопутствующей терапии</th><th>Режим приема розувастатина</th><th>Изменение AUC розувастатина</th></tr><tr><td>Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сут., 6 мес.</td><td>10 мг 1 раз в сут., 10 дней</td><td>Увеличение в 7,1 раза</td></tr><tr><td>Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг</td><td>10 мг, однократно</td><td>Увеличение в 3,1 раза</td></tr></table>	Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина	Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сут., 6 мес.	10 мг 1 раз в сут., 10 дней	Увеличение в 7,1 раза	Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг	10 мг, однократно	Увеличение в 3,1 раза			<table><tr><th>Режим применения сопутствующих препаратов</th><th>Режим применения розувастатина</th><th>Изменение AUC розувастатина*</th></tr><tr><td>Циклоспорин от 75 мг 2 р/сут до 200 мг 2 р/сут, 6 месяцев</td><td>10 мг 1 р/сут, 10 дней</td><td>↑ в 7,1 раза</td></tr><tr><td>Дарутоламид 600 мг 2 р/сут, 6 месяцев</td><td>5 мг, однократный прием</td><td>↑ в 5,2 раза</td></tr><tr><td>Регорафениб 160 мг 1 р/сут, 14 дней</td><td>5 мг, однократный прием</td><td>↑ в 3,8 раза</td></tr><tr><td>Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 р/сут, 8 дней</td><td>10 мг, однократный прием</td><td>↑ в 3,1 раза</td></tr><tr><td>Велпатасвир 100 мг 1 р/сут</td><td>10 мг, однократный прием</td><td>↑ в 2,7 раза</td></tr><tr><td>Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 р/сут/дасабувир 400 мг 2 р/сут, 14 дней</td><td>5 мг, однократный прием</td><td>↑ в 2,6 раза</td></tr><tr><td>Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 р/сут, 11 дней</td><td>10 мг, однократный прием</td><td>↑ в 2,3 раза</td></tr><tr><td>Глекапревир 400 мг/пибрентасв</td><td>5 мг 1 р/сут, 7 дней</td><td>↑ в 2,2 раза</td></tr></table>	Режим применения сопутствующих препаратов	Режим применения розувастатина	Изменение AUC розувастатина*	Циклоспорин от 75 мг 2 р/сут до 200 мг 2 р/сут, 6 месяцев	10 мг 1 р/сут, 10 дней	↑ в 7,1 раза	Дарутоламид 600 мг 2 р/сут, 6 месяцев	5 мг, однократный прием	↑ в 5,2 раза	Регорафениб 160 мг 1 р/сут, 14 дней	5 мг, однократный прием	↑ в 3,8 раза	Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 р/сут, 8 дней	10 мг, однократный прием	↑ в 3,1 раза	Велпатасвир 100 мг 1 р/сут	10 мг, однократный прием	↑ в 2,7 раза	Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 р/сут/дасабувир 400 мг 2 р/сут, 14 дней	5 мг, однократный прием	↑ в 2,6 раза	Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 р/сут, 11 дней	10 мг, однократный прием	↑ в 2,3 раза	Глекапревир 400 мг/пибрентасв	5 мг 1 р/сут, 7 дней	↑ в 2,2 раза		
Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина																																							
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сут., 6 мес.	10 мг 1 раз в сут., 10 дней	Увеличение в 7,1 раза																																							
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг	10 мг, однократно	Увеличение в 3,1 раза																																							
Режим применения сопутствующих препаратов	Режим применения розувастатина	Изменение AUC розувастатина*																																							
Циклоспорин от 75 мг 2 р/сут до 200 мг 2 р/сут, 6 месяцев	10 мг 1 р/сут, 10 дней	↑ в 7,1 раза																																							
Дарутоламид 600 мг 2 р/сут, 6 месяцев	5 мг, однократный прием	↑ в 5,2 раза																																							
Регорафениб 160 мг 1 р/сут, 14 дней	5 мг, однократный прием	↑ в 3,8 раза																																							
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 р/сут, 8 дней	10 мг, однократный прием	↑ в 3,1 раза																																							
Велпатасвир 100 мг 1 р/сут	10 мг, однократный прием	↑ в 2,7 раза																																							
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 р/сут/дасабувир 400 мг 2 р/сут, 14 дней	5 мг, однократный прием	↑ в 2,6 раза																																							
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 р/сут, 11 дней	10 мг, однократный прием	↑ в 2,3 раза																																							
Глекапревир 400 мг/пибрентасв	5 мг 1 р/сут, 7 дней	↑ в 2,2 раза																																							

Изменение №3 к Инструкции ЛП-001704-2508107

Старая редакция			Новая редакция		
1 раз в сут., 8 дней			ир 120 мг 1 р/сут, 7 дней		
Симепревир 150 мг 1 раз в сут., 7 дней	10 мг, однократно	Увеличение в 2,8 раза	Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 р/сут, 17 дней	20 мг 1 р/сут, 7 дней	↑ в 2,1 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней	20 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 2,1 раза	Клопидогрел (в нагрузочной дозе 300 мг с последующим приемом дозы 75 мг через 24 часа)	20 мг, однократный прием	↑ в 2 раза
Клопидогрел 300 мг, затем 75 мг в течение 24 часов	20 мг, однократно	Увеличение в 2 раза	Клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг с последующим приемом дозы 75 мг 1 р/сут, 7 дней	40 мг 1 р/сут	↑ в 2 раза ↑ в 1,4 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг, однократно	Увеличение в 1,9 раза	Гемфиброзил 600 мг 2 р/сут, 7 дней	80 мг, однократный прием	↑ в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут., 10 дней	10 мг, однократно	Увеличение в 1,6 раза	Элтромбопаг 75 мг 1 р/сут, 5 дней	10 мг, однократный прием	↑ в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 7 дней	10 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 1,5 раза	Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 р/сут, 7 дней	10 мг 1 р/сут, 7 дней	↑ в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сут., 11 дней	10 мг, однократно	Увеличение в 1,4 раза	Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 р/сут, 11 дней	10 мг, однократный прием	↑ в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сут.	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза	Дронедарон 400 мг 2 р/сут	данные отсутствуют	↑ в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сут., 5 дней	10 мг или 80 мг, однократно	Увеличение в 1,4 раза	Итраконазол, 200 мг, 1 р/сут, 5 дней	10 мг, однократный прием	***↑ в 1,4 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней	10 мг 1 раз в сут., 14 дней	Увеличение в 1,2 раза	Эзетимиб 10 мг, 1 р/сут, 14 дней	10 мг 1 р/сут, 14 дней	***↑ в 1,2 раза
			Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 р/сут, 8 дней	10 мг, однократный прием	↔
			Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
			Силимарин 140 мг 3 р/сут, 5 дней	10 мг, однократный прием	↔
			Фенофибрат 67 мг 3 р/сут, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
			Рифампицин 450 мг 1 р/сут, 7 дней	20 мг, однократный прием	↔
			Кетоконазол 200 мг 2 р/сут, 7 дней	80 мг, однократный прием	↔

Изменение №3 к Инструкции ЛП-001704-2508107

Старая редакция			Новая редакция		
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 8 дней	10 мг, однократно	Без изменений	Флуконазол 200 мг 1 р/сут, 11 дней	80 мг, однократный прием	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений	Эритромицин 500 мг 4 р/сут, 7 дней	80 мг, однократный прием	↓ на 20 %
Силимарин 140 мг 3 раза в сут., 5 дней	10 мг, однократно	Без изменений	Байкалин 50 мг 3 р/сут, 14 дней	20 мг, однократный прием	↓ на 47 %
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сут., 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений	* Данные, указанные как кратность изменения показателя, представляют собой простое отношение значений, полученных при комбинированной терапии и при монотерапии розувастатином. Данные, указанные как процентное изменение показателя, отражают выраженную в процентах разницу между значениями, полученными при комбинированной терапии и при монотерапии розувастатином. Увеличение обозначено значком ↑, отсутствие изменений - значком ↔, уменьшение - значком ↓. ** Было выполнено несколько исследований по оценке взаимодействия розувастатина в разных дозах с другими лекарственными препаратами; в таблице представлены наиболее значимые данные. 1 р/сут — 1 раз в сутки; 2 р/сут — 2 раза в сутки; 3 р/сут — 3 раза в сутки; 4 р/сут — 4 раза в сутки		
Рифампин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг, однократно	Без изменений			
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг, однократно	Без изменений			
Флуконазол 200 мг 1 раз в сут., 11 дней	80 мг, однократно	Без изменений			
Эритромицин 500 мг 4 раза в сут., 7 дней	80 мг, однократно	Снижение на 28%	<u>Влияние применения розувастатина на другие препараты.</u> <i>Антагонисты витамина К</i> Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, применение или повышение доз розувастатина у пациентов, одновременно получающих антагонисты витамина К (например, варфарин или другой антикоагулянт кумаринового ряда), может привести к повышению международного нормализованного отношения (МНО). Прекращение приема или уменьшение дозы розувастатина сопровождается снижением МНО. В таких случаях рекомендуется выполнять надлежащий мониторинг МНО.		
Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг, однократно	Снижение на 47%			
<u>Влияние применения розувастатина на другие препараты.</u> <i>Антагонисты витамина К:</i> начало терапии или увеличение дозы препарата Розукард® у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению Международного					

Изменение №3 к Инструкции ЛП-001704-2508107

Старая редакция	Новая редакция
Нормализованного Отношения (МНО). Отмена или снижение дозы препарата Розукард® может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО. <i>Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия:</i> одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению препарата Розукард® и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами. <i>Другие лекарственные средства:</i> не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.	<i>Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия</i> 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 участниками исследований розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичный эффект и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко использовалась в рамках клинических исследований и хорошо переносилась пациентами. <u>Другие лекарственные средства</u> <i>Дигоксин</i> Данные исследований по оценке лекарственных взаимодействий с определенными препаратами указывают, что клинически значимое взаимодействие розувастатина с дигоксином маловероятно. <i>Фузидовая кислота</i> Исследования лекарственного взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводились. При одновременном приеме статинов и препаратов фузидовой кислоты системного действия риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, увеличивается. Механизм такого взаимодействия

Старая редакция	Новая редакция
Особые указания <i>Почечные эффекты</i> 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 препарат в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения. <i>Эффекты на опорно-двигательный аппарат</i> При применении розувастатина во всех дозах и, в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.	(фармакокинетическое, фармакодинамическое или смешанное) не установлен. У пациентов, получавших данную комбинацию, были зарегистрированы случаи развития рабдомиолиза (включая несколько летальных исходов). У пациентов, которым требуется обязательное применение системных препаратов фузидовой кислоты, терапию статинами следует прекратить на весь период лечения фузидовой кислотой. Особые указания <i>Влияние применения препарата на функцию почек</i> У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в частности 40 мг), отмечалась преимущественно канальцевая протеинурия, выявляемая при помощи индикаторных полосок и носившая, как правило, транзиторный или преходящий характер. Протеинурия не являлась прогностическим фактором острого или прогрессирующего заболевания почек (см. раздел «Побочное действие»). В пострегистрационный период частота развития серьезных осложнений со стороны почек была более высокой при применении дозы 40 мг. У пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек в рамках последующего наблюдения. <i>Влияние применения препарата на скелетные мышцы</i> Влияние на скелетные мышцы, например,

Старая редакция	Новая редакция
<i>Определение активности креатинфосфокиназы (КФК)</i> 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 ВГН), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (более чем в 5 раз выше ВГН). <i>До начала терапии</i> При применении препарата Розукард®, также, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у пациентов с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза следует проявлять осторожность (см. раздел “С осторожностью”). Следует оценить соотношение риска и пользы и в случае необходимости терапии проводить клиническое наблюдение за пациентом во время лечения. <i>Во время терапии</i> Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных	развитие миалгии, миопатии и в редких случаях рабдомиолиза, отмечалось у пациентов, получавших розувастатин в любых дозах (особенно в дозах более 20 мг). При использовании эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы рабдомиолиз наблюдался очень редко. Однако фармакодинамическое взаимодействие нельзя исключать, в связи с чем комбинированный препарат следует принимать с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в пострегистрационный период частота развития рабдомиолиза, связанная с применением розувастатина, является более высокой при применении дозы 40 мг. <i>Определение концентрации креатинфосфокиназы (КФК)</i> Концентрацию КФК не следует определять после интенсивных физических нагрузок или при наличии другой достоверной причины повышения концентрации КФК, которая может искажать интерпретацию результатов исследования. При существенном повышении исходной концентрации КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН), необходимо провести контрольный анализ через 5-7 дней. Если в ходе повторного анализа подтвердится увеличение исходной концентрации КФК более чем в 5 раз по сравнению с ВГН, лечение не следует начинать.

Старая редакция	Новая редакция
болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно повышена (более чем в 5 раз выше ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК увеличена менее чем в 5 раз по сравнению с ВГН). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розукард® или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Рутинный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен. Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови во время лечения или при прекращении приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы,	<i>До начала терапии</i> Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, розувастатин следует назначать с осторожностью пациентам с факторами, указывающими на предрасположенность к развитию миопатии или рабдомиолиза. К таким факторам относятся: - нарушение функции почек; - гипотиреоз; - наследственные заболевания мышц в личном или семейном анамнезе; - миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; - злоупотребление алкоголем; - возраст более 70 лет; - ситуации, при которых может наблюдаться увеличение концентрации розувастатина в плазме крови (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); - одновременный прием фибратов. У таких пациентов следует оценить соотношение риска и возможной пользы лечения и проводить тщательное клиническое наблюдение. При существенном увеличении исходной концентрации КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) лечение не следует начинать. <i>Во время терапии</i> Пациентов следует предупредить о том, что необходимо немедленно обращаться к врачу

Старая редакция	Новая редакция
серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами. Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение препарата Розукард® и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата Розукард® и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием препарата Розукард® в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы	при появлении внезапной боли, слабости или спазмов мышц, особенно в сочетании с общим недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов следует определить концентрацию КФК. Терапию следует прекратить, если концентрация КФК значительно превышает (более чем в 5 раз) ВГН или симптомы со стороны мышц сильно выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если концентрация КФК повышена не более чем в 5 раз относительно ВГН). При разрешении симптомов и нормализации концентрации КФК следует оценить возможность возобновления терапии розувастатином или другим ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в самых низких дозах при условии тщательного наблюдения за пациентом. Стандартный мониторинг концентрации КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен. Во время и после окончания терапии статинами (включая розувастатин) были зарегистрированы очень редкие случаи развития иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИНМ). Клинически ИНМ характеризуется слабостью проксимальных мышц и повышением концентрации КФК в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на прекращение приема статинов. В клинических исследованиях у небольшого числа пациентов, получавших розувастатин и сопутствующую терапию, отсутствовали признаки увеличения воздействия на

Старая редакция	Новая редакция
“Взаимодействие с другими лекарственными средствами”, “Противопоказания”). Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розукард® необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).	скелетную мускулатуру. Однако сообщалось об увеличении случаев развития миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. При одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, одновременное применение розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Пользу от последующего изменения уровня липидов при одновременном применении розувастатина и фибратов или никотиновой кислоты следует
<i>Печень</i> Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием препарата Розукард® следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови в 3 раза превышает ВГН.	тщательно сопоставить с потенциальными рисками. Применение розувастатина в дозе 40 мг в сочетании с фибратами противопоказано (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»).
У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом Розукард®.	Розувастатин не должен применяться одновременно с препаратами фузидовой кислоты системного действия и в течение 7 дней после прекращения данной терапии. У пациентов, которым требуется обязательное применение системных препаратов фузидовой кислоты, терапию статинами на время лечения фузидовой кислотой следует прекратить. У пациентов, получавших
<i>Особые популяции.</i>	
<i>Этнические группы</i> В ходе фармакокинетических исследований среди китайских и японских пациентов отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов - европеоидов (см. разделы	

Старая редакция	Новая редакция
"Способ применения и дозы" и "Фармакокинетика"). <i>Ингибиторы протеазы ВИЧ</i> Не рекомендуется совместное применение препарата Розукард® с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). <i>Лактоза</i> Препарат Розукард® не следует применять у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией. <i>Интерстициальное заболевание легких</i> 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 массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких необходимо прекратить терапию препаратом Розукард®. <i>Сахарный диабет 2 типа</i> Препараты класса статинов способны вызывать повышение концентрации глюкозы в крови. У некоторых пациентов с высоким риском развития	фузидовую кислоту в комбинации со статинами, были зарегистрированы случаи развития рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) (см. раздел «Побочное действие»). Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью в случае развития таких симптомов, как слабость, боль или болезненность мышц. Терапию статинами можно возобновить через 7 дней после приема последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда требуется длительная терапия системными препаратами фузидовой кислоты, например, при лечении тяжелых инфекций, решение о совместном применении розувастатина и фузидовой кислоты следует принимать индивидуально при условии тщательного наблюдения. Розувастатин не следует применять у пациентов в тяжелом остром состоянии, указывающем на наличие миопатии или предрасполагающем к развитию почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, при сепсисе, артериальной гипотензии, обширных хирургических вмешательствах, травме, тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях либо при неконтролируемых судорогах). <i>Влияние применения препарата на функцию печени</i> Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, розувастатин следует

Старая редакция	Новая редакция
сахарного диабета такие изменения могут приводить к его манифестации, что является показанием для назначения гипогликемической терапии. Однако снижение риска сосудистых заболеваний на фоне приема статинов превышает риск развития сахарного диабета, поэтому данный фактор не должен служить основанием для отмены лечения статинами. За пациентами группы риска (концентрация глюкозы в крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия в анамнезе) следует установить врачебное наблюдение и регулярно проводить контроль биохимических параметров.	использовать с осторожностью у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и (или) с заболеваниями печени в анамнезе. Функциональные пробы печени рекомендуется выполнять до начала терапии и через 3 месяца лечения. При повышении активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН, прием розувастатина следует прекратить или уменьшить его дозу. В пострегистрационный период частота развития серьезных осложнений со стороны печени (включающих в себя преимущественно повышение активности «печеночных» трансаминаз) была более высокой при применении дозы 40 мг. У пациентов со вторичной гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения розувастатином. <i>Расовая принадлежность</i> Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют о более выраженном воздействии розувастатина у пациентов монголоидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы. <i>Тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи</i> При применении розувастатина сообщалось о развитии лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), а также о синдроме Стивенса-

Изменение №3 к Инструкции ЛП-001704-2508107

Старая редакция	Новая редакция
	Джонсона. Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах серьезных кожных проявлений и вести тщательное наблюдение за их состоянием. Необходимо прекратить прием препарата при первом появлении кожной сыпи, очагов поражения слизистой оболочки или любых других признаков повышенной чувствительности со стороны кожи. <i>Ингибиторы протеазы</i> У пациентов, принимавших розувастатин одновременно с различными ингибиторами протеазы в комбинации с ритонавиром, наблюдалось более выраженное системное воздействие розувастатина. При лечении следует учитывать как пользу гиполипидемического действия розувастатина у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих ингибиторы протеазы, так и потенциальное увеличение концентрации розувастатина в плазме крови при назначении и повышении доз данного препарата у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение розувастатина и некоторых ингибиторов протеазы не рекомендуется, пока доза розувастатина не будет скорректирована (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). <i>Интерстициальное заболевание легких</i> При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях развития

Изменение №3 к Инструкции ЛП-001704-2508107

Старая редакция	Новая редакция
	интерстициального заболевания легких (см. раздел «Побочное действие»). Проявлениями заболевания могут быть одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких лечение статинами следует прекратить. <i>Сахарный диабет</i> Некоторые данные указывают на то, что статины способны повышать концентрацию глюкозы в крови, и у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета могут вызывать гипергликемию, требующую коррекции как при сахарном диабете. Однако данный риск является менее значимым, чем снижение риска развития сосудистых заболеваний в результате применения статинов, и следовательно, не должен быть причиной прекращения лечения данными препаратами. Согласно национальным клиническим рекомендациям, пациенты из группы риска (с концентрацией глюкозы натощак 5,6–6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 мг/м², повышенной концентрацией триглицеридов, артериальной гипертензией) требуют тщательного клинического наблюдения и проведения биохимических исследований. В исследовании JUPITER общая зарегистрированная частота развития сахарного диабета составила 2,8 % в группе применения розувастатина и 2,3 % в группе применения плацебо, преимущественно у

Старая редакция	Новая редакция
Условия отпуска По рецепту. Владелец регистрационного удостоверения АО «Санофи Россия». 125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Наименование, адрес организации, принимающей претензии от потребителей АО «Санофи Россия» Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00; Факс: +7 (495) 721-14-11.	пациентов с концентрацией глюкозы крови натощак 5,6–6,9 ммоль/л. <i>Вспомогательные вещества</i> В состав препарата входит лактозы моногидрат. Данный лекарственный препарат противопоказан пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, общим дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы. Условия отпуска Отпускают по рецепту. Владелец регистрационного удостоверения АО «Санофи Россия». Организация, принимающая претензии от потребителей АО «Санофи Россия», Россия. 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00.



Менеджер по регистрации



Дерюшева В.А.