

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

117-002213- 17 06 19

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Розарт

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг

Актавис Лтд., Мальта

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «___» 17 06 19 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ <i>Ингибиторы транспортных белков</i> Розувастатин является субстратом некоторых транспортных белков, включая мембранный переносчик OATP1B1, вовлеченный в процесс печеночного захвата, и транспортный белок BCRP. Одновременный прием розувастатина с лекарственными средствами, ингибирующими эти транспортные белки, может привести к увеличению концентрации розувастатина в плазме крови и повысить риск развития миопатии. Одновременное применение розувастатина и <i>циклоспорина</i> не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина, однако, усиливается эффект розувастатина (замедляет-	ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ <i>Влияние применения других препаратов на розувастатин</i> <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 и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 1 и разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).
	<i>Циклоспорин</i> При одновременном применении розува-

Старая редакция	Новая редакция
ся его выведение, увеличивается AUC в 7 раз, $C_{\max}$ - в 11 раз). Одновременный прием циклоспорина и розувастатина противопоказан. Одновременный прием эритромицина и розувастатина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и увеличивает $C_{\max}$ на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина. У пациентов, получающих <i>непрямые антикоагулянты</i> (например, варфарин) рекомендуется мониторинг международного нормализованного отношения (МНО), поскольку начало терапии розувастатином или повышение его дозы может приводить к увеличению МНО, а отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к его уменьшению. <i>Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства</i>: одновременный прием гемфиброзила и розувастатина увеличивает $C_{\max}$ и AUC розувастатина в 2 раза (см. раздел <i>Особые указания</i>). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы никотиновой	статина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев (см. таблицу 1). Розувастатин не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Розувастатин противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»). <i>Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)</i> Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеазы ВИЧ и розувастатина может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (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 одновременное применение розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. таблицу 1 и разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»). <i>Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства</i>

Старая редакция	Новая редакция
кислоты (не менее 1 г/сут) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при применении в качестве монотерапии. При одновременном приеме розувастатина с одним из препаратов данной группы пациентам рекомендуется начальная доза розувастатина 5 мг, суточная доза розувастатина 40 мг в данном случае противопоказана. Одновременное применение розувастатина и <i>антацидов</i>, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучалась. Одновременное применение розувастатина и <i>пероральных контрацептивов</i> увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26% и 34% соответственно, что следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффек-	Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению $C_{\max}$ в плазме крови и AUC розувастатина в 2 раза (см. раздел «Особые указания»). Исходя из данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия между розувастатином и фенофибратом, однако 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 указанные средства могут вызвать миопатию при применении в монотерапии (см. раздел «Особые указания»). При одновременном приеме розувастатина с гемфибросилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Противопоказано принимать розувастатин в дозе 40 мг одновременно 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

Старая редакция	Новая редакция
та при их совместном применении. Однако, подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований розувастатина и хорошо переносилась пациентами. Результаты исследований <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Розувастатин является не-профильным субстратом для этих изоферментов. Не наблюдалось клинически значимого взаимодействия с такими препаратами, как флуконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9 и CYP3A4), кетоконазол (ингибитор изоферментов CYP2A6 и CYP3A4), связанных метаболизмом с системой цитохрома P450. Совместное применение 10 мг розувастатина и 10 мг эзетимиба у пациентов с гиперхолестеринемией приводило к увеличению AUC розувастатина в 1,2 раза. Однако, нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом в отношении появления нежелательных явлений. Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, применение <i>ингибиторов ВИЧ-протеаз</i> с розувастатином может привести к выраженному увеличению экспозиции розувастатина. Фармакокинетическое исследование одновременно-	10 мг у пациентов с гиперхолестеринемией приводило к увеличению AUC розувастатина (см. таблицу 1). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом. <i>Антациды</i> Одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих магния гидроксид и алюминия гидроксид, приводит к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение данного взаимодействия не изучалось. <i>Эритромицин</i> Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводило к уменьшению AUC розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30%. Это взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина. <i>Изоферменты цитохрома P450</i> Результаты исследований, проведенных <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом

Старая редакция	Новая редакция
го применения 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора ВИЧ-протеаз (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению AUC_{0-24} и C_{max} розувастатина, соответственно. Таким образом, не рекомендуется совместное применение розувастатина с ингибиторами ВИЧ-протеаз у ВИЧ-инфицированных пациентов. Не отмечается клинически значимого взаимодействия розувастатина с <i>дигоксином</i>. В Таблице 1 перечислены различные виды взаимодействия, в том числе взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина. Следует скорректировать дозу розувастатина при необходимости одновременного применения с другими лекарственными препаратами, повышающими системную концентрацию розувастатина. Если ожидаемое увеличение AUC составляет приблизительно в 2 раза или больше, то начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг 1 раз в день. Суточная доза розувастатина должна быть скорректирована таким образом, чтобы его системная концентрация с учетом её повышения не превышала таковую при приеме дозы розувастатина 40 мг в монотерапии. Например, при приеме гемфиброзила доза розува-	для этих изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450. Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и розувастатина с кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). <i>Фузидовая кислота</i> Исследований по изучению взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводилось. Как и при приеме других статинов, были получены посмаркетинговые сообщения о случаях рабдомиолиза при совместном приеме розувастатина и фузидовой кислоты. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами. При необходимости, возможно временное прекращение приема розувастатина. <i>Взаимодействие с лекарственными средствами, требующими коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 1)</i> При необходимости применения розувастатина совместно с другими лекарственными средствами, повышающими экспозицию розувастатина, дозу розувастатина следует корректировать. Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с ро-

Старая редакция			Новая редакция		
стати́на не должна превышать 20 мг (увеличение AUC в 1,9 раза) и 10 мг при приеме комбинации атазанавир/ритонавир (увеличение AUC в 3,1 раза).			зувастати́ном. Начальная доза розувастати́на должна составлять 5 мг один раз в сутки, если ожидается увеличение экспозиции (AUC) розувастати́на в 2 раза или более. Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастати́на таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастати́на не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастати́ном. Например, при одновременном применении с гемфиброзилом максимальная суточная доза розувастати́на составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), при применении с комбинацией ритонавир/ атазанавир - 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).		
<i>Таблица 1. Влияние одновременного приема препаратов на экспозицию розувастати́на (AUC, в порядке снижения значимости)</i>			<i>Таблица 1. Влияние совместно назначаемых лекарственных средств на экспозицию розувастати́на (AUC, в порядке убывания величины), согласно результатам опубликованных клинических исследований.</i>		
Режим дозирования взаимодействующего препарата	Режим дозирования розувастатина	Изменение значения AUC розувастатина	Режим дозирования взаимодействующего препарата	Режим дозирования розувастатина	Изменение AUC розувастатина
Циклоспорин 75-200 мг 2 р/день, 6 месяцев	10 мг 1 р/день, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза	Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Атазанавир 300мг/ ритонавир 100мг 1 р/день, 8 дней	10 мг, разовый прием	Увеличение в 3,1 раза	Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3.8 раза
Лопинавир 400мг/ ритонавир 100мг 2 р/день, 17 дней	20 мг 1 р/день, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза			
Гемфиброзил 600мг 2р/день, 7 дней	80 мг, разовый прием	Увеличение в 1,9 раза			
Элтромбопаг 75мг 1 р/день, 10 дней	10 мг, разовый прием	Увеличение в 1,6 раза			
Дарунавир 600мг/ ритонавир 100мг 2 р/день, 7 дней	10 мг 1 р/день, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза			
Типранавир 500мг/ ритонавир 200мг 2 р/день, 11 дней	10 мг, разовый прием	Увеличение в 1,4 раза			
Дронедарон 400мг 2 р/день	Не применимо	Увеличение в 1,4 раза			
Итраконазол 200мг 1 р/день, 5 дней	10 мг, разовый прием	Увеличение в 1,4 раза			
Эзетимиб 10мг 1 р/день, 14 дней	10 мг 1 р/день, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза			

Старая редакция			Новая редакция		
Фосампрена вир 700мг/ ритона- вир 100мг 2 р/день, 8 дней	10 мг, разовый прием	Без измене ний	Атазанавир 300 мг/ ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократ- но	Увеличе ние в 3,1 раза
Алеглитазар 0,3мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без измене ний	Симепревир 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг однократ- но	Увеличе ние в 2,8 раза
Силимарин 140мг 3 р/день, 5 дней	10 мг, разовый прием	Без измене ний	Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократ- но	Увеличе ние в 2.7 раза
Фенофибрат 67мг 3 р/день, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без измене ний	Омбитасвир 25 мг/ паритапревир 150 мг/ ритонавир 100 мг 1 раз в сутки/ дасабувир 400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	5 мг однократ- но	Увеличе ние в 2.6 раза
Рифампин 450мг 1 р/день, 7 дней	20 мг, разовый прием	Без измене ний	Гразопревир 200 мг/ элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг однократ- но	Увеличе ние в 2.3 раза
Кетоконазол 200мг 2 р/день, 7 дней	80 мг, разовый прием	Без измене ний	Глекапревир 400 мг/ пибрентасвир 120 мг 1 раз в сут- ки, 7 дней	5 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличе ние в 2.2 раза
Флуконазол 200мг 1 р/день, 11 дней	80 мг, разовый прием	Без измене ний	Лопинавир 400 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг од- нократно, 7 дней	Увеличе ние в 2,1 раза
Эритромицин 500мг 4 р/день, 7 дней	80 мг, разовый прием	Уменьш ение на 28%	Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 часа	20 мг однократ- но	Увеличе ние в 2,0 раза
Байкалин 50мг 3 р/день, 14 дней	20 мг, разовый прием	Уменьш ение на 47%	Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократ- но	Увеличе ние в 1,9 раза
			Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 10 дней	10 мг однократ- но	Увеличе ние в 1,6 раза
			Дарунавир 600 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сут- ки, 7 дней	Увеличе ние в 1,5 раза
			Типранавир 500 мг/ ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократ- но	Увеличе ние в 1,4 раза
			Дронедарон 400 мг 2 раз в сутки	Нет дан- ных	Увеличе ние в 1,4 раза
			Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг или 80 мг од- нократно	Увеличе ние в 1,4 раза
			Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сут- ки, 14 дней	Увеличе ние в 1,2 раза

Старая редакция	Новая редакция		
	Фосампренавир 700 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
	Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
	Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
	Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
	Рифампин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
	Кетоконазол 200 мг 2 раза в 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%
<u>Влияние применения розувастатина на другие препараты</u> <i>Антагонисты витамина К</i> 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. <i>Пероральные контрацептивы/ гормонозаместительная терапия (ГЗТ)</i>			

Старая редакция	Новая редакция
	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 ГЗТ отсутствуют, следовательно, возникновение аналогичного эффекта не может быть исключено. 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.

Менеджер по регистрации



Чернышева Т.В.