

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Розувастатин-СЗ

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг
лекарственная форма, дозировкаЗАО «Северная звезда», Россия

наименование фирмы-производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «260115» 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакокинетика <i>Абсорбция и распределение</i> Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %. Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином. Метаболизм Подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома Р450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент СYP2C9. Изоферменты СYP2C19, СYP3A4 и СYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметилрозувастатин примерно на 50 %	Фармакокинетика <i>Абсорбция и распределение</i> Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %. Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином. Метаболизм Подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома Р450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент СYP2C9. Изоферменты СYP2C19, СYP3A4 и СYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметилрозувастатин примерно на 50 %

Старая редакция	Новая редакция
менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.	менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.
<i>Выведение</i> Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 19 часов. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.	<i>Выведение</i> Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 19 часов. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.
<i>Линейность</i> Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме. <i>Особые популяции больных. Возраст и пол</i> Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.	<i>Линейность</i> Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме. <i>Особые популяции больных. Возраст и пол</i> Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.
<i>Этнические группы</i> Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация-время») и C_{max} (максимальной концентрации в плазме крови) розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидами; у индусов показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европеоидов и представителей негроидной расы.	<i>Этнические группы</i> Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация-время») и C_{max} (максимальной концентрации в плазме крови) розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидами; у индусов показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европеоидов и представителей негроидной расы.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Почечная недостаточность</i> У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин.) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина 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. <i>Печеночная недостаточность</i> У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличение периода полувыведения розувастатина у пациентов с 7-ю баллами и ниже по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с 8-ю и 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение периода полувыведения, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.	<i>Почечная недостаточность</i> У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин.) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина 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. <i>Печеночная недостаточность</i> У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличение периода полувыведения розувастатина у пациентов с 7-ю баллами и ниже по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с 8-ю и 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение периода полувыведения, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует. <i>Генетический полиморфизм</i> Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе, розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта 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 экспозиции (AUC) к розувастатину в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.
Показания к применению Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) 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.	Показания к применению Первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) 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.

Старая редакция	Новая редакция
- 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 Фредриксону) в качестве дополнения к диете. - Первичная дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. - Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. - Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).	- 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, 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).
Способ применения и дозы	Способ применения и дозы
Внутрь, не разжевывая и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат может назначаться в любое время суток независимо от приема пищи.	Внутрь, не разжевывая и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат может назначаться в любое время суток независимо от приема пищи.
До начала терапии препаратом Розувастатин-СЗ пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым концентрациям липидов.	До начала терапии препаратом Розувастатин-СЗ пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым концентрациям липидов.
Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-	Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-

Старая редакция	Новая редакция
редуктазы, должна составлять 5 мг или 10 мг препарата Розувастатин-СЗ 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальным содержанием холестерина и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, доза может быть увеличена до большей через 4 недели (см. раздел «Фармакодинамика»). В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг, по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел «Побочное действие»), увеличение дозы до 40 мг, после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4-х недель терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме дозы 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением специалиста (см. раздел «Особые указания»). 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 при повышении дозы препарата Розувастатин-СЗ необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). <i>Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия</i> Рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг один раз в сутки. <i>Пожилые пациенты</i> Пациентам в возрасте старше 65 лет рекомендуется начинать применение препарата с дозы 5 мг один раз в сутки. <i>Пациенты с почечной недостаточностью</i> У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с	редуктазы, должна составлять 5 мг или 10 мг препарата Розувастатин-СЗ 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальным содержанием холестерина и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, доза может быть увеличена до большей через 4 недели (см. раздел «Фармакодинамика»). В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг, по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел «Побочное действие»), увеличение дозы до 40 мг, после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4-х недель терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме дозы 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением специалиста (см. раздел «Особые указания»). 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 при повышении дозы препарата Розувастатин-СЗ необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). <i>Пожилые пациенты</i> Не требуется коррекции дозы. <i>Пациенты с почечной недостаточностью</i> У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин.) применение препарата Розувастатин-СЗ противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг пациентам с умеренными нарушениями функции почек

Старая редакция	Новая редакция
тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин.) применение препарата Розувастатин-СЗ противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг пациентам с умеренными нарушениями функции почек (КК 30-60 мл/мин.) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакодинамика»). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. <i>Пациенты с печеночной недостаточностью</i> Розувастатин-СЗ противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел «Противопоказания»). <i>Особые популяции. Этнические группы</i> 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 назначении препарата Розувастатин-СЗ данным группам пациентов. При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. раздел «Противопоказания»). <i>Пациенты, предрасположенные к миопатии</i> Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. раздел «Противопоказания»). При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг (см. раздел «Противопоказания»). <i>Применение при сопутствующей терапии</i> При одновременном применении препарата с гемфиброзиллом, фибратами, никотиновой кислотой в дозе более 1 г/сутки пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Доза препарата Розувастатин-СЗ не должна превышать 10 мг один раз в сутки.	(КК 30-60 мл/мин.) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакодинамика»). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. <i>Пациенты с печеночной недостаточностью</i> Розувастатин-СЗ противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел «Противопоказания»). <i>Особые популяции. Этнические группы</i> 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 назначении препарата Розувастатин-СЗ данным группам пациентов. При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. раздел «Противопоказания»). <i>Генетический полиморфизм</i> У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC. Для пациентов-носителей генотипов с.521CC или с.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Розувастатин-СЗ составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). <i>Пациенты предрасположенные к миопатии</i> Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. раздел «Противопоказания»). При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг (см. раздел «Противопоказания»). <i>Сопутствующая терапия</i> Розувастатин связывается с различными

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Розувастатин-СЗ, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. Частота возникновения нежелательных эффектов представлена следующим образом: часто ($> 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$); редко ($> 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным), включая отдельные сообщения. <u>Иммунная система</u> Редко: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек. <u>Эндокринная система</u> Часто: сахарный диабет 2-го типа <u>Со стороны центральной нервной системы</u> Часто: головная боль, головокружение	транспортными белками (в частности, с ОАТР1В1 и ВСРР). При совместном применении препарата Розувастатин-СЗ с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Розувастатин-СЗ. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Розувастатин-СЗ и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Побочное действие Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Розувастатин-СЗ, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. Частота возникновения нежелательных эффектов представлена следующим образом: часто ($> 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$); редко ($> 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным). <u>Иммунная система</u> Редко: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек. <u>Эндокринная система</u> Часто: сахарный диабет 2-го типа <u>Со стороны центральной нервной системы</u> Часто: головная боль, головокружение <u>Со стороны пищеварительного тракта</u> Часто: запор, тошнота, боли в животе

Старая редакция	Новая редакция
<u>Со стороны пищеварительного тракта</u> <i>Часто:</i> запор, тошнота, боли в животе <i>Редко:</i> панкреатит <u>Со стороны кожных покровов</u> <i>Нечасто:</i> кожный зуд, сыпь, крапивница <u>Со стороны опорно-двигательного аппарата</u> <i>Часто:</i> миалгия <i>Редко:</i> миопатия (включая миозит), рабдомиолиз <u>Прочие</u> <i>Часто:</i> астенический синдром <u>Со стороны мочевыводящей системы</u> У пациентов, получавших Розувастатин-СЗ, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1 % пациентов, получающих 10 - 20 мг препарата, и у приблизительно 3 % пациентов, получающих 40 мг препарата. 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. <u>Со стороны опорно-двигательного аппарата</u> При применении препарата Розувастатин-СЗ во всех дозах 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 верхней границей нормы) терапия должна быть приостановлена (см. раздел «Особые указания»). <u>Со стороны печени</u> При применении розувастатина	<i>Редко:</i> панкреатит <u>Со стороны кожных покровов</u> <i>Нечасто:</i> кожный зуд, сыпь, крапивница <u>Со стороны опорно-двигательного аппарата</u> <i>Часто:</i> миалгия <i>Редко:</i> миопатия (включая миозит), рабдомиолиз <u>Прочие</u> <i>Часто:</i> астенический синдром <u>Со стороны мочевыводящей системы</u> У пациентов, получавших Розувастатин-СЗ, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1 % пациентов, получающих 10 - 20 мг препарата, и у приблизительно 3 % пациентов, получающих 40 мг препарата. 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. <u>Со стороны опорно-двигательного аппарата</u> При применении препарата Розувастатин-СЗ во всех дозах 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 верхней границей нормы) терапия должна быть приостановлена (см. раздел «Особые указания»). <u>Со стороны печени</u> При применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз у

Старая редакция	Новая редакция
наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.	незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.
<u>Лабораторные показатели</u>	<u>Лабораторные показатели</u>
При применении препарата Розувастатин-СЗ так же наблюдались следующие изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.	При применении препарата Розувастатин-СЗ так же наблюдались следующие изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.
<u>Постмаркетинговое применение</u>	<u>Постмаркетинговое применение</u>
Сообщалось о следующих побочных эффектах в постмаркетинговом применении препарата Розувастатин-СЗ:	Сообщалось о следующих побочных эффектах в постмаркетинговом применении препарата Розувастатин-СЗ:
<u>Со стороны пищеварительного тракта</u>	<u>Со стороны системы кроветворения</u>
Очень редко: желтуха, гепатит	Неуточненной частоты: тромбоцитопения
Редко: повышение активности	<u>Со стороны пищеварительного тракта</u>
«печеночных» трансаминаз	Очень редко: желтуха, гепатит
Частота неизвестна: диарея, смертельная и несмертельная печеночная недостаточность	Редко: повышение активности
<u>Со стороны опорно-двигательного аппарата</u>	«печеночных» трансаминаз
Очень редко: артралгия	Неуточненной частоты: диарея
Частота неизвестна: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	<u>Со стороны опорно-двигательного аппарата</u>
<u>Со стороны центральной нервной системы</u>	Очень редко: артралгия
Очень редко: полинейропатия, забывчивость, амнезия, потеря памяти, спутанность сознания	Неуточненной частоты: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия
<u>Со стороны дыхательной системы</u>	<u>Со стороны центральной нервной системы</u>
Частота неизвестна: кашель, одышка	Очень редко: полинейропатия, потеря памяти
<u>Со стороны мочевыводящей системы</u>	<u>Со стороны дыхательной системы</u>
Очень редко: гематурия, микрогематурия	Неуточненной частоты: кашель, одышка
<u>Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки</u>	<u>Со стороны мочевыводящей системы</u>
Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко: гематурия
<u>Со стороны репродуктивной системы и молочной железы</u>	<u>Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки</u>
Частота неизвестна: гинекомастия	Неуточненной частоты: синдром Стивенса-Джонсона
<u>Прочие</u>	<u>Со стороны репродуктивной системы и молочной железы</u>
Частота неизвестна: периферические отеки; тромбоцитопения; интерстициальное заболевание легких.	Неуточненной частоты: гинекомастия
При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна,	<u>Прочие</u>
	Неуточненной частоты: периферические отеки.
	При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция.
	Сообщалось о единичных случаях

Старая редакция	Новая редакция
включая бессонницу и кошмарные сновидения, сексуальная дисфункция.	интерстициального заболевание легких, особенно при длительном применении препаратов (см. раздел «Особые указания»).
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами	Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
<i>Циклоспорин:</i> при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев (см. раздел «Противопоказания»). Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз. Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина.	<i>Влияние применения других препаратов на розувастатин</i>
<i>Непрямые антикоагулянты:</i> начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно непрямые антикоагулянты (например, варфарин), может приводить к увеличению протромбинового времени (международного нормализованного отношения – МНО). Отмена розувастатина или снижение дозы препарата может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.	<i>Ингибиторы транспортных белков:</i>
<i>Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства:</i> 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 фенофибратами, возможно фармакодинамическое взаимодействие.	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 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-СЗ противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).
Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном использовании с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при использовании в качестве монотерапии (см. раздел «Особые указания»). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в дозе более 1 г/сутки пациентам	<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). 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», «Противопоказания» и «Особые указания», таблицу 1). <i>Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства:</i> совместное применение

Старая редакция	Новая редакция
рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Доза препарата Розувастатин-СЗ не должна превышать 10 мг один раз в сутки. <i>Эзетимиб:</i> одновременное применение препарата Розувастатин-СЗ и эзетимиба не сопровождалось изменением AUC и C_{max} обоих лекарственных препаратов. Однако нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом, проявляющееся увеличением риска развития нежелательных реакций со стороны мышц. <i>Ингибиторы протеазы ВИЧ:</i> несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. 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 AUC₀₋₂₄ и C_{max} розувастатина, соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ при лечении пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) не рекомендуется (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). <i>Антациды:</i> одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминий и магния 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_{0-t} розувастатина на 20 % и C_{max} розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.	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 приеме препарата с гемфибросилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут.) 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»). <i>Эзетимиб:</i> одновременное применение препарата Розувастатин-СЗ 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 препаратом Розувастатин-СЗ 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} розувастатина на 30 %. Подобное

Старая редакция	Новая редакция
<i>Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная 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 Розувастатин-СЗ и заместительной гормональной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко использовалась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами. <i>Колхицин</i> Случаи миопатии, включая рабдомиолиз, были зарегистрированы при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, включая розувастатин, и колхицина. <i>Другие лекарственные средства:</i> не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином. <i>Изоферменты цитохрома P450:</i> результаты исследований <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих ферментов. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28 % (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом цитохромом P450. <i>Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 1)</i>	взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина. <i>Изоферменты цитохрома P450:</i> результаты исследований <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. 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 кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). <i>Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 1)</i> Дозу препарата Розувастатин-СЗ следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Розувастатин-СЗ должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розувастатин-СЗ так, чтобы ожидаемая экспозиция к розувастатину не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Розувастатин-СЗ 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 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию к розувастатину (AUC, данные приведены в порядке

Старая редакция		Новая редакция		
Дозу препарата Розувастатин-СЗ следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Розувастатин-СЗ должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розувастатин-СЗ так, чтобы ожидаемая экспозиция к розувастатину не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Розувастатин-СЗ 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 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию к розувастатину (AUC, данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований		убывания) – результаты опубликованных клинических исследований		
		Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
		Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сут., 6 мес.	10 мг 1 раз в сут., 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
		Атазанавир 300 мг/ ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
		Лопинавир 400 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней	20 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
		Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней.	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
		Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут., 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
		Дарунавир 600 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 7 дней	10 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
		Типранавир 500 мг/ ритонавир 200 мг 2 раза в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
		Дронедарон 400 мг 2 раза в сут.	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
		Итраконазол 200 мг 1 раз в сут., 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
		Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней	10 мг 1 раз в сут., 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
		Фосампренавир 700 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
		Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
		Силимарин 140 мг 3 раза в сут., 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
		Фенофибрат 67 мг 3 раза в сут., 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
		Рифампин 450 мг 1 раз в сут., 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 %

Старая редакция			Новая редакция		
Дронедарон 400 мг 2 раза в сут.	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза	Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %
Итраконазол 200 мг 1 раз в сут., 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза	Влияние применения розувастатина на другие препараты <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 дозы препарата 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 Розувастатин-СЗ 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.		
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза			
Фосампренавир 700 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 8 дней	10 мг однократно	Без изменений			
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений			
Силимарин 140 мг 3 раза в сут., 5 дней	10 мг однократно	Без изменений			
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сут., 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений			
Рифампин 450 мг 1 раз в сут., 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 %			
Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %			

Генеральный директор
ЗАО «Северная звезда»



Е.В. Чуглина