

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Розукард®

Регистрационный номер: ЛП-001704

Торговое наименование: Розукард®.

Международное непатентованное наименование: розувастатин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:

активное вещество: розувастатин – 10,000 мг (в виде розувастатина кальция – 10,400 мг);

вспомогательные вещества: *ядро:* лактозы моногидрат – 60,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 45,400 мг, кроскармеллоза натрия – 1,200 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,600 мг, магния стеарат – 2,400 мг; *пленочная оболочка:* гипромеллоза 2910/5 – 2,500 мг, макрогол 6000 – 0,400 мг, титана диоксид – 0,325 мг, тальк – 0,475 мг, краситель железа оксид красный – 0,013 мг.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 20 мг содержит:

активное вещество: розувастатин – 20,000 мг (в виде розувастатина кальция – 20,800 мг);

вспомогательные вещества: *ядро:* лактозы моногидрат – 120,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 90,800 мг, кроскармеллоза натрия – 2,400 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,200 мг, магния стеарат – 4,800 мг; *пленочная оболочка:* гипромеллоза 2910/5 – 5,000 мг, макрогол 6000 – 0,800 мг, титана диоксид – 0,650 мг, тальк – 0,950 мг, краситель железа оксид красный – 0,065 мг.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит:

активное вещество: розувастатин – 40,000 мг (в виде розувастатина кальция – 41,600 мг);

вспомогательные вещества: *ядро:* лактозы моногидрат – 240,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 181,600 мг, кроскармеллоза натрия – 4,800 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,400 мг, магния стеарат – 9,600 мг; *пленочная оболочка:* гипромеллоза 2910/5 – 10,000 мг, макрогол 6000 – 1,600 мг, титана диоксид – 1,300 мг, тальк – 1,900 мг, краситель железа оксид красный – 0,200 мг.

Описание

Таблетки 10 мг: продолговатые, двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета.

Таблетки 20 мг: продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета.

Таблетки 40 мг: продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, темно-розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство ГМГ-КоА редуктазы ингибитор.

Код АТХ: С10АА07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гиполипидемическое средство из группы статинов. Селективный конкурентный ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы – фермента, превращающего ГМГ-КоА в мевалонат, предшественник холестерина (ХС).

Увеличивает число рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности гепатоцитов, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП, ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая общую концентрацию ЛПНП и ЛПОНП. Снижает концентрации ХС-ЛПНП, холестерина-нелипопротеинов высокой плотности (ХС-нелПВП), ХС-ЛПОНП, общего ХС, триглицеридов (ТГ), ТГ-ЛПОНП, аполипопротеина В (АпоВ), снижает соотношения ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП, ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП, АпоВ/аполипопротеина А1 (АпоА1), повышает концентрации ХС-ЛПВП и АпоА1.

Гиполипидемическое действие прямо пропорционально величине назначенной дозы. Терапевтический эффект появляется в течение 1 недели после начала терапии, через 2 недели достигает 90 % от максимального, к 4 неделе достигает максимума и после этого остается постоянным.

Клиническая эффективность

Эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии (вне зависимости от расы, пола или возраста), в том числе у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией. У 80 % пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа (по классификации Фредриксона) со средней исходной концентрацией ХС-ЛПНП около 4,8

ммоль/л на фоне приема препарата в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получающих розувастатин в дозе 20 - 80 мг в сутки, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом (в отношении снижения концентрации ТГ и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) (в отношении снижения концентрации ХС-ЛПВП) (см. раздел «Особые указания»).

Фармакокинетика

Всасывание

Максимальная концентрация (C_{max}) розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема препарата. Абсолютная биодоступность – примерно 20 %.

Распределение

Проникает через плацентарный барьер. Розувастатин поглощается преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза ХС и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения – 134 л. Связывание с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) составляет приблизительно 90 %.

Метаболизм

Биотрансформируется в печени в небольшой степени (около 10 %), являясь непрофильным субстратом для изоферментов системы цитохрома Р450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент СYP2С9. Изоферменты СYP2С19, СYP3А4 и СYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными метаболитами розувастатина являются *N*-дисметилрозувастатин и лактоновые метаболиты.

N-дисметилрозувастатин примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Выведение

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник, оставшаяся часть – почками. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – примерно 19 ч, не изменяется при увеличении дозы препарата. Среднее значение геометрического плазменного клиренса

составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА - редуктазы в процесс печеночного захвата препарата вовлечен специфический мембранный переносчик - полипептид, транспортирующий органический анион OATP1B1, выполняющий важную роль в его печеночной элиминации.

Линейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Особые популяции пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести плазменные концентрации розувастатина или *N*-дисметилрозувастатина существенно не меняются. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови выше в 3 раза, а *N*-дисметилрозувастатина - в 9 раз, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, примерно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

У пациентов с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличения $T_{1/2}$ розувастатина; у пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено удлинение $T_{1/2}$ в 2 раза. Опыт применения препарата у пациентов с более выраженными нарушениями функции печени отсутствует.

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

Этнические группы

Фармакокинетические параметры розувастатина зависят от расовой принадлежности: площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) у представителей монголоидной расы (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) в 2 раза выше, чем у представителей европеоидной расы. У индийцев среднее значение AUC и C_{max} увеличено в 1,3 раза.

Генетический полиморфизм

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) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение экспозиции

(AUC) к розувастатину в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521ТТ и ABCG2 с.421СС.

Показания к применению

- Первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (типа IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.
- Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна.
- Гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете.
- Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП.
- Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (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).

Противопоказания

Для таблеток 10 мг и 20 мг:

- 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 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).

Для таблеток 40 мг:

- 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) 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).

С осторожностью:

Для дозировок 10 и 20 мг:

при заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах; травмах; тяжелых метаболических, эндокринных или водно-электролитных нарушениях; неконтролируемых судорогах; при почечной недостаточности легкой и умеренной степени тяжести; гипотиреозе; данных о мышечной токсичности в анамнезе при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; наследственных мышечных заболеваниях в анамнезе; возрасте старше 65 лет; состояниях, при которых отмечено повышение концентрации розувастатина в плазме крови; применение у пациентов монголоидной расы; при одновременном применении с фибратами; при одновременном применении с ингибиторами ВИЧ-протеаз; при чрезмерном употреблении алкоголя.

Для дозировки 40 мг:

при почечной недостаточности легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возрасте старше 65 лет; заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах; травмах; тяжелых метаболических, эндокринных или водно-электролитных нарушениях; неконтролируемых судорогах.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение розувастатина у женщин репродуктивного возраста возможно только в случае применения надежных методов контрацепции и если пациентка информирована о возможном риске лечения для плода.

Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА редуктазы превышает пользу от применения препарата во время беременности. Розувастатин противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. В случае диагностирования беременности в процессе терапии препаратом прием розувастатина должен быть немедленно прекращен, а пациентка предупреждена о потенциальном риске для плода.

При необходимости применения препарата в период лактации, учитывая возможность нежелательных явлений у грудных детей, грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, не разжевывая и не измельчая, проглатывать целиком, запивая водой, в любое время суток независимо от времени приема пищи.

До начала терапии препаратом Розукард® пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа, принимая во внимание текущие общепринятые рекомендации по целевым концентрациям липидов. При необходимости приема препарата Розукард® в дозе 5 мг следует разделить таблетку 10 мг на две части по риске.

Рекомендуемая начальная доза препарата Розукард® для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться концентрацией холестерина в плазме крови и принимать во внимание риск развития у пациента сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости через 4 недели доза препарата может быть увеличена.

В связи с возможным развитием побочных эффектов (см. раздел «Побочное действие») окончательное титрование до максимальной суточной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы в 20 мг не была достигнута целевая концентрация холестерина. Такие пациенты должны находиться под врачебным наблюдением. 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 Розукард® необходимо проводить контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Пожилые пациенты

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести коррекции дозы не требуется. Рекомендуется начальная доза препарата Розукард® - 5 мг в сутки.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Розукард® противопоказано.

У пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30 - 60 мл/мин) применение препарата Розукард® в дозе 40 мг в сутки противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Особые популяции.

Этнические группы

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина было отмечено увеличение его системной концентрации у представителей монголоидной расы (см. раздел «Фармакокинетика»). Следует учитывать данный факт при назначении препарата Розукард® пациентам монголоидной расы. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата Розукард® для данной группы пациентов составляет 5 мг в сутки. Применение препарата Розукард® в дозе 40 мг в сутки у представителей монголоидной расы противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLC01B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC. Для пациентов-носителей генотипов с.521CC или с.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Розукард® составляет 20 мг в сутки (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты с предрасположенностью к миопатии

Применение препарата Розукард® в дозе 40 мг в сутки противопоказано у пациентов с предрасположенностью к миопатии (см. раздел «Противопоказания»). При назначении доз 10 мг и 20 мг в сутки рекомендуемая начальная доза препарата Розукард® для данной группы пациентов составляет 5 мг в сутки.

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При совместном применении препарата Розукард® с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими

концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск развития миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Розукард®. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует ознакомиться с инструкцией по применению препаратов перед их назначением одновременно с препаратом Розукард®, оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии и рассмотреть возможность снижения дозы препарата Розукард® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно 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).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; очень редко – периферическая нейропатия, потеря или снижение памяти; частота неизвестна – нарушения сна, включая бессоницу и «кошмарные» сновидения.

Нарушения психики: частота неизвестна – депрессия.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, запор, боль в животе; нечасто – рвота; редко – панкреатит; частота неизвестна – диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – дозозависимое транзиторное повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); очень редко – гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы: частота неизвестна – кашель, диспноэ.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: 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.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожный зуд, крапивница, кожная сыпь; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: 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.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень редко – гинекомастия.

Влияние на показатели лабораторных и инструментальных исследований: 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.

Прочие: часто – астенический синдром, 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).

Передозировка

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

Лечение: специфического лечения нет, проводится симптоматическая терапия для поддержания функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль показателей функции печени и активности КФК. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние применения других препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков: розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 3 и разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев (см. таблицу 3). Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Препарат Розукард[®] противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ): 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).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: 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

ождается 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 гемфибросилом, 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»).

Фузидовая кислота: конкретных исследований по изучению лекарственного взаимодействия фузидовой кислоты и розувастатина не проводилось, но были отмечены отдельные сообщения о случаях рабдомиолиза.

Эзетимиб: 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.

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

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

Изоферменты системы цитохрома P450: результаты исследований *in vivo* и *in vitro* 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).

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 3)

Дозу препарата Розукард[®] следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию 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.

| 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 |
| Симепревир 150 мг 1 раз в сут., 7 дней | 10 мг, однократно | Увеличение в 2,8 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 300 мг, затем 75 мг в течение 24 часов | 20 мг, однократно | Увеличение в 2 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 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 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% |
| Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней | 20 мг, однократно | Снижение на 47% |

Влияние применения розувастатина на другие препараты.

Антагонисты витамина К: начало терапии или увеличение дозы препарата Розукард® у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению Международного Нормализованного Отношения (МНО). Отмена или снижение дозы препарата Розукард® может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия: одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов.

Фармакокинетические данные по одновременному применению 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.

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

Особые указания

Почечные эффекты

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.

Эффекты на опорно-двигательный аппарат

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.

Определение активности креатинфосфокиназы (КФК)

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше 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).

До начала терапии

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.

Во время терапии

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных 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, 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 “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).

Печень

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.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом Розукард[®].

Особые популяции.

Этнические группы

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

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Не рекомендуется совместное применение препарата Розукард[®] с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

Лактоза

Препарат Розукард[®] не следует применять у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких необходимо прекратить терапию препаратом Розукард[®].

Сахарный диабет 2 типа

Препараты класса статинов способны вызывать повышение концентрации глюкозы в крови. У некоторых пациентов с высоким риском развития 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 кг/м², гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия в анамнезе) следует установить врачебное наблюдение и регулярно проводить контроль биохимических параметров.

Влияние на способность управления автотранспортом и работу с механизмами.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

Форма выпуска

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

По 10 таблеток в блистере из Al/Al. По 3, 6 или 9 блистеров (для дозировок 10 мг, 20 мг) и по 3 или 9 блистеров (для дозировки 40 мг) помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Санофи Россия».

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Производитель

Зентива к.с., Чешская Республика.

У кабеловны 130, 102 37, Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

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.