

[Инструкция Розувастатин Сандоз таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 20 мг №28 \(7x4\)](#)

ВНИМАНИЕ! Вся информация взята из открытых источников и предоставляется исключительно в ознакомительных целях.

## Розувастатин Сандоз таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 20 мг №28 (7x4)



**Действующее вещество:** Розувастатин

**Лекарственная форма:** Таблетки

**Фармакотерапевтическая группа:** Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы.

### Состав

*действующее вещество:* rosuvastatin;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг розувастатину (в виде розувастатину кальция);

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, тальк, натрия стеарилфумарат;

*оболочка:* гипромеллоза, маннит (E 421), макрогол 6000, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172), тальк.

### Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА - редуктазы.

Код АТС С10А А07.

## **Показания**

### Лечение гиперхолестеринемии

Первичная гиперхолестеринемия или дислипидемия смешанного типа (тип ИИБ) у взрослых и детей от 10 лет, как дополнение к диете, когда ответ на диету или другие немедикаментозные меры (такие как физические упражнения, снижение массы тела) недостаточно эффективны.

Гомозиготна семейная гиперхолестеринемия как дополнение к диете и других мероприятий для снижения содержания липидов (например афереза липопротеинов низкой плотности) или в случаях, когда проведение такой терапии невозможно.

### Профилактика сердечно-сосудистых нарушений

Показан для снижения риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых нарушений у взрослых пациентов с повышенным риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, о чем свидетельствует наличие таких факторов риска как возраст, гипертензия, низкий уровень ХС-ЛПВП, повышенный уровень С-реактивного белка, курение или наличие в семейном анамнезе раннего развития ишемической болезни сердца.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к розувастатину или вспомогательных веществ в составе препарата.
- Заболевания печени в активной фазе, в том числе при постоянном повышении концентрации сывороточных трансаминаз неясной этиологии, а также повышение концентрации сывороточных трансаминаз, превышающим верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 3 раза.
- Нарушение функции почек высокой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин).
- Миопатия.
- Одновременное применение циклоспорина.

Доза 40 мг противопоказана пациентам, предрасположенным к миопатии/рабдомиолизу. К факторам предрасположенности относятся:

- нарушение функции почек умеренной степени тяжести (клиренс креатинина < 60 мл/мин);
- гипотиреоз
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных заболеваний мышц
- наличие в анамнезе случаев мышечной токсичности при применении других препаратов-ингибиторов ГМГ-КоА - редуктазы или фибратов;
- хронический алкоголизм;
- состояния, при которых возможно повышение концентрации препарата в плазме крови;
- монголоидная раса;
- одновременное применение фибратов.

## **Способ применения и дозы**

До начала терапии пациента следует перевести на стандартную диету со сниженным содержанием холестерина, которой ему следует придерживаться и при проведении терапии. Дозы подбирают индивидуально, с учетом цели терапии и ответа на нее, придерживаясь текущих согласованных рекомендаций.

Розувастатин можно принимать в любое время в течение дня, независимо от еды.

### Лечение гиперхолестеринемии

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 или 10 мг перорально один раз в сутки для пациентов, которые не получали препаратов группы статинов ранее, или пациентов, которые получали ранее другие препараты-ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать индивидуальные показатели, такие как уровень холестерина и риск явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, а также риск побочных явлений. Корректировка дозы с ее повышением при необходимости через 4 недели. Из-за повышения частоты случаев побочных реакций при приеме препарата в дозе 40 мг по сравнению с более низкими дозами повышение дозы до 40 мг рекомендуется исключительно при лечении пациентов с гиперхолестеринемией высокой степени тяжести, при высоком риске явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, когда прием препарата в дозе 20 мг в сутки не обеспечивает желаемого результата, при условии проведения регулярного врачебного наблюдения. Прием препарата в дозе 40 мг рекомендуется осуществлять исключительно под наблюдением врача.

### Профилактика нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы

В ходе исследования влияния препарата на снижение риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы препарат применяли в дозе 20 мг в сутки.

Дети в возрасте от 10 до 17 лет (мальчики - после достижения пубертатного развития II стадии по Таннеру или высшей, девушки - не ранее чем через 1 год после менархе).

В педиатрической практике препарат должен назначать исключительно специалист. Детям, как правило, препарат назначают в начальной дозе 5 мг в сутки. Обычный диапазон доз - 5-20 мг перорально один раз в сутки. Повышение дозы осуществляется с учетом индивидуальной реакции и переносимости, в связи с рекомендациями к применению в педиатрической практике. Перед началом терапии с применением розувастатину ребенку следует назначить стандартную диету с низким содержанием холестерина; диеты следует придерживаться и в период проведения терапии. Безопасность и эффективность применения препарата дозами свыше 20 мг в терапии этой популяции не исследовались.

Таблетки по 40 мг не предназначены к применению в педиатрической практике.

### Дети в возрасте до 10 лет

Опыт применения препарата в терапии детей в возрасте до 10 лет ограничен небольшим количеством пациентов (в возрасте от 8 до 10 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Итак, розувастатин не рекомендован к применению в терапии детей в возрасте до 10 лет.

### Применение в терапии лиц пожилого возраста

При применении препарата в терапии лиц старше 70 лет рекомендуемая начальная доза должна составлять 5 мг. Дальнейшая корректировка дозы, обусловленное возрастом пациента, не требуется.

### Применение в терапии лиц с почечной недостаточностью

Корректировки дозы при применении препарата в терапии пациентов с нарушением функции

почек низкого или умеренной степени тяжести не требуется.

При применении препарата в терапии пациентов с нарушениями функции почек умеренной степени тяжести (клиренс креатинина < 60 мл/мин) рекомендованная начальная доза должна составлять 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг противопоказано пациентам с нарушениями функции почек умеренной степени тяжести. Применение розувастатину в терапии пациентов с нарушением функции почек высокой степени тяжести противопоказано в любых дозах.

#### Применение в терапии лиц с печеночной недостаточностью

Повышение показателей системного влияния розувастатину при приеме пациентами с печеночной недостаточностью степени 7 по шкале Чайлд-Пью или ниже не наблюдается. Однако при приеме пациентами с печеночной недостаточностью степени 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью наблюдалось повышение показателей системного влияния розувастатину. При проведении терапии пациентам этой категории следует также регулярно проверять функцию почек. Опыта применения препарата в терапии пациентов с печеночной недостаточностью выше степени 9 по шкале Чайлд-Пью нет. Применение розувастатину в терапии пациентов с активным заболеванием печени противопоказано.

#### Расовая принадлежность

Отмечено повышение показателей системного воздействия при приеме препарата пациентами монголоидной расы. Рекомендуемая начальная доза в терапии пациентов монголоидной расы должна составлять 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано.

#### Режим дозирования в терапии пациентов, предрасположенных к миопатии

Рекомендуемая начальная доза в терапии пациентов, предрасположенных к миопатии, должна составлять 5 мг.

Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано. Максимальная суточная доза составляет 20 мг.

### **Побочные реакции**

Побочные явления, наблюдающиеся во время лечения, как правило, являются временными, и низкой степени тяжести. Побочные явления, перечисленные ниже, классифицированы по классам систем органов и по частоте. Частота определена по следующим параметрам: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

#### *Со стороны иммунной системы*

*Редко:* реакции повышенной чувствительности, в том числе ангионевротический отек.

#### *Со стороны эндокринной системы*

*Часто:* сахарный диабет.

#### *Со стороны нервной системы*

*Часто:* головная боль, головокружение.

*Нарушения со стороны пищеварительного тракта*

*Часто:* запор, тошнота, абдоминальная боль.

*Редко:* панкреатит.

*Нарушения со стороны кожи и придатков*

*Нечасто:* зуд, сыпь, крапивница.

*Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительных тканей*

*Часто:* миалгия.

*Редко:* миопатия (включая миозитом) и рабдомиолиз.

*Системные нарушения и нарушения в месте введения препарата*

*Часто:* астения.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА - редуктазы, частота побочных реакций зависит от дозы препарата.

Нарушения со стороны почек: при приеме розувастатину наблюдалась протеинурия канальцевого происхождения, определенная по результатам анализа. Рост содержания белка в моче от полного отсутствия или незначительного количества до ++ и больше на различных этапах терапии наблюдались у < 1% пациентов при приеме препарата в дозе 10 и 20 мг, и приблизительно у 3 % пациентов при получении препарата в дозе 40 мг. Незначительное повышение содержания от полного отсутствия или незначительного количества к + наблюдалось и при получении препарата в дозе 20 мг. В большинстве случаев проявления протеинурии снижались или исчезали самостоятельно на фоне продолжения терапии. Нарушения со стороны скелетных мышц: миалгия, миопатия (включая миозитом) и редко рабдомиолиз, сопровождаемый или не сопровождаемый острой почечной недостаточностью, наблюдались у пациентов, которые получали розувастатин в любых дозах, в частности в дозах > 20 мг.

У пациентов, которые получали розувастатин наблюдалось зависимое от дозы повышение уровня концентрации креатинфосфокиназы (КФК). В большинстве случаев явление имело низкую степень тяжести, протекало без симптомов и имело транзиторный характер. При повышении концентрации креатинфосфокиназы до уровня > 5 x ВГН дальнейшую терапию следует отменить.

Нарушения со стороны печени: как и при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА - редуктазы, повышение активности трансаминаз, зависящее от дозы, наблюдалось у небольшого количества пациентов, которые получали розувастатин. В большинстве случаев явление имело низкую степень тяжести, протекало без симптомов и имело транзиторный характер.

В период постмаркетингового применения розувастатину получено сообщение о нижеприведенные побочные явления.

*Со стороны нервной системы:* очень редко - полинейропатия, потеря памяти.

*Со стороны респираторной системы:* частота неизвестна - кашель, удушье.

*Со стороны желудочно-кишечной системы:* частота неизвестна - диарея.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* очень редко - желтуха, гепатит; редко - повышение активности печеночных трансаминаз.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* частота неизвестна - синдром Стивенса-Джонсона.

*Со стороны костно-мышечной системы:* очень редко - артралгия.

*Со стороны почек:* очень редко - гематурия.

*Системные нарушения и нарушения в месте введения:* частота неизвестна - отек.

При применении некоторых статинов наблюдались такие побочные явления: депрессия, нарушения сна, в том числе бессонница и ночные кошмары, нарушение половых функций, очень редко - интерстициальное заболевание легких, особенно при проведении длительной терапии.

Частота случаев рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и серьезных нарушений со стороны печени (выраженных преимущественно ростом активности печеночных трансаминаз) повышается при приеме препарата в дозе 40 мг.

## **Передозировка**

В случае передозировки пациенту следует предоставить симптоматическое лечение, по необходимости, провести поддерживающую терапию. Необходим мониторинг функций печени и уровня креатинфосфокиназы. Проведение гемодиализа, вероятно, является нецелесообразным.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

Применение розувастатину в период беременности и кормления грудью противопоказано.

Женщинам репродуктивного возраста следует применять надежные противозачаточные средства.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА - редуктазы в период беременности преобладает пользу от терапии. Данные, полученные по результатам исследований на животных, свидетельствуют об ограниченном отсроченный токсическое влияние. В случае наступления беременности в период применения препарата дальнейшую терапию следует отменить немедленно.

Данные относительно попадания препарата в грудное молоко женщин отсутствуют.

## **Дети**

Не рекомендовано применение препарата у детей в возрасте до 10 лет.

## **Применение в педиатрической практике**

Определение темпов роста, массы тела, ИМТ (индекса массы тела) и формирование вторичных признаков полового развития по шкале Таннера у подростков в возрасте от 10 до 17 лет на фоне приема розувастатину ограничено периодом продолжительностью 1 год. После завершения 52-недельной терапии отклонения показателей роста, массы тела, ИМТ и полового развития отмечены не были. Опыт применения розувастатину в ходе клинических исследований с участием детей и подростков ограничен, влияние препарата на половое развитие при длительном применении (более 1 рок) неизвестный.

В ходе клинического исследования с участием детей и подростков, которые получали розувастатин в течение 52 недель, случаи повышения концентрации креатинфосфокиназы до уровня, который в 10 раз превышал ВГН, а также симптомы со стороны мышц после занятия спортом или физической нагрузки наблюдались чаще, чем во время клинических исследований с участием взрослых.

## **Особенности применения**

### Нарушения со стороны почек

Протеинурия канальцевого происхождения, определенная по результатам анализа, наблюдалась при применении розувастатину в высоких дозах, особенно по 40 мг, хотя в большинстве случаев нарушения имели временный и непостоянный характер. Доказано, что протеинурия не является свидетельством развития острого или прогрессирования существующего заболевания почек. Частота серьезных случаев нарушений со стороны почек возрастает при приеме препарата в дозе 40 мг. При назначении препарата в дозе 40 мг в программу стандартного мониторинга необходимо обязательно включить проверку почечных функций.

### Нарушения со стороны скелетных мышц

Нарушения со стороны скелетных мышц, такие как миалгия, и редко рабдомиолиз, наблюдались на фоне приема пациентами розувастатину в любых дозах, чаще всего при приеме в дозах > 20 мг. Очень редко сообщалось о случаях рабдомиолиза при комбинированном применении эзетимибу и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Не исключена фармакодинамическое взаимодействие, следовательно, при комбинированном применении препаратов необходима особая осторожность.

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота случаев рабдомиолиза на фоне приема розувастатину возрастает при его применении в дозе 40 мг.

### *Определение уровня креатинфосфокиназы*

Определение уровня креатинфосфокиназы не следует проводить после энергичного физической нагрузки или при наличии других вероятных причин повышения уровня концентрации креатинфосфокиназы, что может исказить полученные результаты. В случае значительного повышения уровня концентрации КФК до начала терапии (> 5 x ВГН) повторное определение для проверки полученного результата следует провести через 5-7 дней. Если результаты повторного анализа подтверждают предварительный результат-повышение уровня концентрации КФК (> 5 x ВГН), лечение начинать не следует.

### *До начала терапии*

Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА - редуктазы, с осторожностью следует

применять в терапии пациентов, предрасположенных к миопатии/рабдомиолизу. Факторами риска развития миопатии/рабдомиолизу являются: нарушение функции почек, гипотиреоз, наличие в личном или семейном анамнезе наследственных заболеваний мышц, наличие в анамнезе случаев мышечной токсичности при применении других препаратов-ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, хронический алкоголизм, возраст > 70 лет, ситуации, в которых возможно повышение концентрации препарата в плазме крови, одновременное применение фибратов. При назначении препарата таким пациентам следует тщательно взвесить соотношение риска, обусловленного терапией, и возможной пользы; рекомендован постоянный клинический мониторинг. В случае значительного повышения уровня концентрации КФК до начала терапии (> 5 x ВГН) лечение начинать не следует.

### *В период терапии*

Пациентам необходимо советовать немедленно сообщать лечащему врачу в случаях появления непонятного боли в мышцах, мышечной слабости или судорог, особенно если такие явления сопровождаются недомоганием или лихорадкой. В таких случаях необходима проверка уровня концентрации КФК. Терапию следует отменить при значительном повышении уровня концентрации КФК (> 5 x ВГН) или при высокой степени тяжести симптомов со стороны мышц, которые являются причиной дискомфорта (даже при уровне концентрации КФК ≤ 5 x ВГН). После устранения симптомов и возвращение содержания креатинкиназы до пределов нормы можно рассмотреть возможность возобновления терапии розувастатином или альтернативными препаратами - ингибиторами ГМГ-КоА - редуктазы в самой низкой дозе и при условии надлежащего мониторинга состояния пациента. Постоянный мониторинг уровня КФК при отсутствии симптомов не требуется.

Отмечено повышение частоты случаев миозитов и миопатии среди пациентов, которые получали другие препараты - ингибиторы ГМГ-КоА - редуктазы совместно с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилом, циклоспорином, препаратами никотиновой кислоты, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и макролидными антибиотиками. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА -редуктазы. Таким образом, одновременное применение, розувастатину и гемфиброзилу не рекомендовано. Полезность влияния на дальнейшее снижение уровня липидов при одновременном приеме розувастатину и фибратов или ниацина следует всесторонне взвешивать учитывая потенциальный риск подобного комбинированного применения. Назначение препарата в дозе 40 мг при одновременном приеме фибратов противопоказано.

Розувастатин не следует применять в терапии пациентов в случае серьезных случаев острого состояния, характерного для миопатии, или провоцирующего развитие почечной недостаточности, обусловленной рабдомиолизом (например, при сепсисе, артериальной гипотензии, проведении обширного хирургического вмешательства, травмах, нарушениях обмена веществ, эндокринных нарушениях или нарушениях электролитного баланса высокой степени тяжести, или при неконтролируемой эпилепсии).

### Нарушения со стороны печени

Как и другие препараты - ингибиторы ГМГ-КоА - редуктазы, Розувастатин Сандоз® следует применять с осторожностью в терапии пациентов, которые злоупотребляют алкоголем и/или в анамнезе которых есть заболевания печени.

Рекомендуется проводить анализы для определения функции печени до начала, а также через 3 месяца после начала терапии. Дальнейший прием розувастатину следует отменить или



уменьшить дозу препарата в случаях, когда уровень сывороточных трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. Частота случаев серьезных нарушений со стороны печени (проявлениями которых является преимущественно повышение уровня печеночных трансаминаз) в период после регистрации препарата выше на фоне приема препарата в дозе 40 мг.

В случаях наличия у пациента вторичной гиперхолестеринемии вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома основное заболевание следует вылечить до начала терапии розувастатином.

#### Ингибиторы протеазы

Одновременное применение препарата вместе с препаратами-ингибиторами протеазы не рекомендовано.

Препарат Розувастатин Сандоз® содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или нарушения усвоения глюкозы-галактозы, не следует назначать это лекарственное средство.

#### Интерстициальное заболевание легких

Имеются сообщения об отдельных случаях развития интерстициального заболевания легких на фоне приема некоторых препаратов из группы статинов, особенно при проведении длительной терапии. Признаками заболевания может быть одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на развитие интерстициального заболевания легких, терапию с применением статинов следует отменить.

#### Сахарный диабет

При применении розувастатину в терапии пациентов, у которых уровень концентрации глюкозы натощак составляет от 5,6 до 6,9 ммоль/л, повышается риск развития сахарного диабета.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами**

Исследования влияния препарата Розувастатин Сандоз® на способность управлять автотранспортными средствами или другими механизмами не проводились. При управлении автотранспортными средствами или пользовании другими механизмами следует учитывать возможность головокружение, которое иногда наблюдается на фоне терапии.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

При одновременном применении розувастатину и циклоспорина значение AUC (площадь под кривой) розувастатину было в среднем в 7 раз выше значения у здоровых добровольцев. Концентрация циклоспорина в плазме крови при этом не менялась.

Как и в случае применения других препаратов-ингибиторов ГМГ-КоА - редуктазы, в начале терапии или при повышении дозы розувастатину у пациентов, которые одновременно получают препараты-антагонисты витамина К (например варфарин или другие кумариновые

антикоагулянты), возможен рост протромбинового времени. Отмена терапии с применением розувастатину или снижение дозы могут обеспечить снижение показателя Международного нормализованного отношения (МНО). В таких случаях рекомендуется надлежащий мониторинг показателей МНО.

Одновременное применение розувастатину и гемфиброзилу приводит к увеличению значения показателей  $C_{\max}$  и AUC розувастатину в 2 раза.

Согласно данным исследований специфического взаимодействия с лекарственными препаратами значимого фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом не ожидается, однако не исключенной является фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрати, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в дозе, которую применяют для снижения содержания липидов ( $\geq 1$  г/сутки), повышают риск развития миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, вероятно, вследствие того, что эти препараты могут вызвать миопатию и при отдельном применении. Применение препарата в дозе 40 мг противопоказана при одновременном применении фибратов. Прием препарата таким пациентам рекомендуется начинать с дозы 5 мг в сутки.

При одновременном приеме розувастатину и эзетимибу не меняются показатели AUC и  $C_{\max}$  ни одного из препаратов. Однако возможность фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом, что приводит к развитию побочных явлений не исключена.

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, при одновременном приеме ингибиторов протеазы возможное значительный рост показателей влияния розувастатину. По данным фармакокинетического исследования, при одновременном приеме розувастатину в дозе 20 мг и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (400 мг лопинавиру/100 мг ритонавира) здоровыми добровольцами наблюдалось повышение показателя AUC(0-24) розувастатину в состоянии динамического равновесия вдвое, а показателя  $C_{\max}$  - в 5 раз. Таким образом, одновременное применение розувастатину в терапии ВИЧ-пациентов, получающих ингибиторы протеазы, не рекомендуется.

Одновременный прием розувастатину и суспензии антацидов, которые содержат алюминий и магния гидроксид, приводит к снижению концентрации розувастатину в плазме крови примерно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если антациды принимают через 2 часа после приема розувастатину. Клиническое значение этого взаимодействия не исследовалось.

Одновременное применение розувастатину и эритромицина приводит к снижению значения AUC (0-t) на 20 %, а значение  $C_{\max}$  розувастатину - на 30 %. Такое взаимодействие, вероятно, является результатом усиления моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина.

Одновременный прием розувастатину и противозачаточных средств для перорального применения приводит к росту значения AUC этинилэстрадиола и норгестрелу на 26 % и 34 %, соответственно. Такое повышение концентрации в плазме крови следует учитывать при выборе соответствующей дозы противозачаточного средства для перорального применения. Фармакокинетические данные относительно приема розувастатину на фоне гормонозамисной терапии (ГЗТ) отсутствуют, следовательно, аналогичное воздействие не исключен. Однако подобная комбинация широко применялась женщинами, включенными в клинических исследований и хорошо переносилась.

По данным исследований специфического взаимодействия с лекарственными препаратами клинически значимого взаимодействия с дигоксином не ожидается.

*Ферменты системы цитохрома P450.* Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что розувастатин не наносит ни ингибирующего, ни стимулирующего влияния на изоферменты системы цитохрома P450. К тому же розувастатин является плохим субстратом для этих изоферментов. Не наблюдалось клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором ферментов CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитором ферментов CYP2A6 и CYP3A4). При одновременном применении розувастатину и итраконазола (ингибитора ферментов CYP3A4) значение AUC розувастатину возрастает на 28 %. Такое незначительное повышение не считается клинически значимым. Таким образом, лекарственные взаимодействия, обусловленные изменением активности ферментов системы цитохрома P450, не ожидается.

## **Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика.* Розувастатин является селективным и конкурентным ингибитором ГМГ-Коэнзим А-редуктазы – фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Первичным местом действия розувастатину есть печень – целевой орган для снижения уровня холестерина.

Розувастатин увеличивает количество печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, увеличивая захват и катаболизм ЛПНП, что, в свою очередь, приводит к угнетению синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП. Розувастатин уменьшает повышенное количество холестерина-ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов и увеличивает количество холестерина-липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Он также уменьшает количество аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I). Розувастатин снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, заглавный ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-И.

Терапевтический эффект достигается в течение 1 недели после начала терапии, а через 2 недели лечения эффект достигает 90 % от максимально возможного. Максимальный эффект, как правило, достигается через 4 недели и после этого постоянно сохраняется.

*Фармакокинетика.* После перорального приема максимальная концентрация розувастатину в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов. Абсолютная биологическая доступность составляет примерно 20 %. Розувастатин накапливается в печени, которая является местом первичного синтеза холестерина и клиренса ЛПНП-ХС. Объем распределения розувастатину составляет примерно 134 л. Примерно 90 % розувастатину связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. Розувастатин подвергается ограниченному биологического преобразования (около 10 %). Исследования метаболического превращения *in vitro* с применением гепатоцитов человека свидетельствуют о том, что розувастатин является непрофильным субстратом для изоферментов системы цитохрома P450. Основным изоферментом, который принимает участие в метаболическом превращении розувастатину, является фермент CYP2C9, тогда как изоферменты 2C19, 3A4 и 2D6 привлечены к процессу в меньшей степени. Главными выявленными метаболитами розувастатину являются N-дисметил и лактонни метаболиты. Метаболит N-дисметил примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин, а лактонни метаболиты считаются клинически неактивным. Розувастатин обеспечивает ингибирование более чем 90 % циркулирующей ГМГ-КоА - редуктазы.

Около 90 % дозы розувастатину выводится в неизменном виде с калом (в виде абсорбированного и неадсорбированного действующего вещества), остальное выводится с мочой. Примерно 5 % выводится в неизменной форме с мочой. Период полувыведения из плазмы крови составляет примерно 19 часов. Продолжительность периода полувыведения не

изменяется при увеличении дозы. Геометрическое среднее значение клиренса из плазмы крови составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс попадания к розувастатину печени вовлечен мембранный транспортер OATP-C. Этот транспортер выполняет важную роль в печеночной элиминации розувастатину. Показатели системного влияния розувастатину увеличиваются пропорционально дозе. При многократном ежедневном приеме препарата изменения фармакокинетических показателей не происходит.

*Возраст и пол:* Клинически значимого влияния возраста и пола пациентов на фармакокинетические показатели розувастатину обнаружено не было.

*Расовая принадлежность.* Данные фармакокинетических исследований свидетельствуют об увеличении примерно в 2 раза медианного значения AUC и  $C_{max}$  при приеме пациентами азиатского происхождения (японского, китайского, филиппинского, вьетнамского и корейского) сравнимо с таковыми при приеме пациентами европеоидной расы; у выходцев из Индии медианное значение AUC и  $C_{max}$  увеличиваются примерно в 1,3 раза. Популяционным фармакокинетическим анализом не выявлено клинически значимой разницы в фармакокинетических характеристиках при приеме препарата пациентами европеоидной и негроидной рас.

*Почечная недостаточность.* Данные исследования пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести свидетельствуют о том, что заболевание почек от низкого до умеренного степени тяжести не влияет на показатели концентрации розувастатину и его метаболита, N-дисметилу, в плазме крови. У пациентов с поражениями высокой степени тяжести (КлКр < 30 мл/мин) концентрация розувастатину в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметилу в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатину в состоянии динамического равновесия в плазме крови пациентов, находящихся на гемодиализе, примерно на 50 % превышает этот показатель у здоровых добровольцев.

*Печеночная недостаточность.* Данные исследования пациентов с печеночной недостаточностью различной степени тяжести свидетельствуют об отсутствии увеличения показателей влияния розувастатину при приеме пациентами, степень тяжести заболевания которых оценивается не выше 7 баллов по шкале Чайлд-Пью. Однако у двух пациентов с печеночной недостаточностью, степень которой составляла 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение показателей влияния розувастатину по крайней мере вдвое по сравнению с пациентами, оценка заболевания которых ниже. Опыт применения препарата в терапии пациентов с оценкой заболевания по шкале Чайлд - Пью выше 9, отсутствует.

*Применение в педиатрической практике.* Фармакокинетические параметры при применении в педиатрической практике, а именно при приеме пациентами в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, исчерпывающе не охарактеризованы. Результаты ограниченного фармакокинетического исследования при приеме розувастатину (в таблетках) 18 пациентами педиатрической практики свидетельствуют о том, что показатели воздействия, при приеме такими пациентами, соответствуют показателям при приеме взрослыми лицами. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о том, что существенного отклонения от пропорциональности при приеме различными дозами можно не ожидать.

## **Основные физико-химические свойства**

таблетки по 5 мг: круглые, светло-коричневые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением „RSV 5” с одной стороны;

таблетки по 10 мг: круглые, коричневые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением „RSV 10” с одной стороны;

таблетки по 20 мг: круглые, коричневые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением „RSV 20” с одной стороны;

таблетки по 40 мг: круглые, коричневые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением „RSV 40” с одной стороны.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

Для 5, 10, 20 мг:

По 7 таблеток в блистере; по 4 блистера в картонной коробке.

По 10 таблеток в блистере; по 3 или по 6 или по 10 блистеров в картонной коробке.

Для 40 мг:

По 7 таблеток в блистере; по 4 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Лек Фармацевтическая компания д.д., Словения/Lek Pharmaceuticals d.d., Slovenia.

### **Местонахождение**

Веровшкова 57, 1526 Любляна, Словения/Verovskova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia

(производство in bulk, тестирования, упаковки, выпуск серии);

Тримлини, 2Д, 9220 Лендава, Словения / Trimlini 2D, 9220 Lendava, Slovenia

(упаковки).

Внимание! Текст описания препарата "Розувастатин Сандоз таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 20 мг №28 (7x4)" предоставлен для общей информации и ознакомления и является упрощённым вариантом официальной аннотации к лекарству. Перед приобретением и использованием препарата обязательно обратитесь к врачу и получите профессиональные рекомендации. Данный текст размещён на портале сугубо для ознакомительных целей и не

может служить основанием для самолечения. Только врач может выносить решение о назначении того или иного лекарства, определять дозу и график приёма.