

по медицинскому применению лекарственного препарата

# РОЗУВАСТАТИН-С3

Регистрационный номер: ЛП-002471

Торговое название препарата: Розувастатин-С3

Международное непатентованное название: розувастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Дозировка 5 мг

Активное вещество: розувастатина кальция в пересчете на розувастатин – 5 мг.

Вспомогательные вещества:

ядро – лактозы моногидрат (сахар молочный) – 32,9 мг; кальция гидрофосфат дигидрат – 5,0 мг; повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 3,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеплоза) – 3,0 мг; натрия стеарилфумарат – 0,8 мг; кремния диоксид коллоидный (азорис) – 0,3 мг; цеплюлоза микрокристаллическая – 30,0 мг; оболочка – Опадрай II (спирт поливиниловый, частично гидролизованный – 0,88 мг; макрогол (полиэтиленгликоль) 3350 – 0,247 мг; тальк – 0,4 мг; титана диоксид Е 171 – 0,3834 мг; лецитин соевый Е 322 – 0,07 мг; алюминиевый лак на основе красителя индигокармин – 0,0012 мг; алюминиевый лак на основе красителя азорубин – 0,0102 мг; алюминиевый лак на основе красителя пунцовий [Понко 4R] – 0,0082 мг).

Дозировка 10 мг

Активное вещество: розувастатина кальция в пересчете на розувастатин – 10 мг.

Вспомогательные вещества:

ядро – лактозы моногидрат (сахар молочный) – 44,3 мг; кальция гидрофосфат дигидрат – 10,0 мг; повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 6,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеплоза) – 4,0 мг; натрия стеарилфумарат – 1,2 мг; кремния диоксид коллоидный (азорис) – 0,5 мг; цеплюлоза микрокристаллическая – 44,0 мг; оболочка – Опадрай II (спирт поливиниловый, частично гидролизованный – 1,76 мг; макрогол (полиэтиленгликоль) 3350 – 0,494 мг; тальк – 0,8 мг; титана диоксид Е 171 – 0,7668 мг; лецитин соевый Е 322 – 0,14 мг; алюминиевый лак на основе красителя индигокармин – 0,0024 мг; алюминиевый лак на основе красителя азорубин – 0,0204 мг; алюминиевый лак на основе красителя пунцовий [Понко 4R] – 0,0164 мг).

Дозировка 20 мг

Активное вещество: розувастатина кальция в пересчете на розувастатин – 20 мг.

Вспомогательные вещества:

ядро – лактозы моногидрат (сахар молочный) – 67,6 мг; кальция гидрофосфат дигидрат – 20,0 мг; повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 9,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеплоза) – 6,6 мг; натрия стеарилфумарат – 2,0 мг; кремния диоксид коллоидный (азорис) – 0,8 мг; цеплюлоза микрокристаллическая – 74,0 мг; оболочка – Опадрай II (спирт поливиниловый, частично гидролизованный – 2,64 мг; макрогол (полиэтиленгликоль) 3350 – 0,741 мг; тальк – 1,2 мг; титана диоксид Е 171 – 1,1502 мг; лецитин соевый Е 322 – 0,21 мг; алюминиевый лак на основе красителя индигокармин – 0,0036 мг; алюминиевый лак на основе красителя азорубин – 0,0306 мг; алюминиевый лак на основе красителя пунцовий [Понко 4R] – 0,0246 мг).

Дозировка 40 мг

Активное вещество: розувастатина кальция в пересчете на розувастатин – 40 мг.

Вспомогательные вещества:

ядро – лактозы моногидрат (сахар молочный) – 55,2 мг; кальция гидрофосфат дигидрат – 40,0 мг; повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 13,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеплоза) – 8,3 мг; натрия стеарилфумарат – 2,5 мг; кремния диоксид коллоидный (азорис) – 1,0 мг; цеплюлоза микрокристаллическая – 90,0 мг; оболочка – Опадрай II (спирт поливиниловый, частично гидролизованный – 3,52 мг; макрогол (полиэтиленгликоль) 3350 – 0,988 мг; тальк – 1,6 мг; титана диоксид Е 171 – 1,5336 мг; лецитин соевый Е 322 – 0,28 мг; алюминиевый лак на основе красителя индигокармин – 0,0048 мг; алюминиевый лак на основе красителя азорубин – 0,0408 мг; алюминиевый лак на основе красителя пунцовий [Понко 4R] – 0,0328 мг).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа лекарственного препарата:

гипополидемическое средство – ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор

Код ATХ: [C10AA07]

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермент, превращающим 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалоновую кислоту, предшественником холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (ХС) и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Розувастатин увеличивает число «лечебных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Фармакодинамика

Розувастатин-С3 снижает повышенные концентрации холестерина-ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина-липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоB), ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина A-I (АпоA-I), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоB/АпоA-I.

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии препаратом Розувастатин-С3, через 2 недели лечения достигает 90 % от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Розувастатин-С3 эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемией, вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в том числе, у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

У 80 % пациентов с гиперхолестеринемией IIA и IIB типа по Fredricksonу (средняя исходная концентрация 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-С3 в дозе 20-80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля. После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии), отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53 %. У 33 % пациентов достигается концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих Розувастатин-С3 в дозе 20 мг и 40 мг, среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляет 22 %.

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших Розувастатин-С3 в дозе от 5 мг до 40 мг один раз в сутки в течение 6-ти недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофibrateм в отношении содержания триглицеридов и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении содержания ХС-ЛПВП (см. также раздел «Особые указания»).

По результатам клинических исследований пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) должна назначаться доза препарата Розувастатин-С3 40 мг.

Результаты клинического исследования (Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение

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.

Метabolizm

Подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметиброзувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметиброзувастатин примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90 % фармакологической активности по ингибиции циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Выведение

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 «печечноного» захвата розувастатина вовлечены мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печечной элиминации розувастатина.

Линейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе.

Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Особые популяции больных. Возраст и пол

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

Этнические группы

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация-время») и Cmax (максимальной концентрации в плазме крови) розувастатина у пациентов с моноглобуларной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидами; у индусов показано увеличение медианы AUC и Cmax в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европеоидов и представителей негроидной расы.

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой и умеренно выраженной печеночной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметиброзувастатина существенно не меняется. У пациентов с выраженной печеночной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 л/мин), концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметиброзувастатина 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.

Печеночная недостаточность

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличение периода полувыведения розувастатина у пациентов с 7-ю баллами и ниже по шкале Chайлд-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.

Генетический полиморфизм

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе, розувастатин, связываются с транспортными белками ОАТРВ1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате

- стинатов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLC01B1 (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 SLC01B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.
- ## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
- Первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) 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.
  - Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липиднормализующей 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 (инфаркта, 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-ЛПНП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).
- ## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- Для препарата Розувастатин-С3 в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг:
- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата
  - непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу)
  - детский возраст до 18 лет
  - 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)
  - тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин.)
  - миопатия
  - одновременный прием циклоспорина
  - у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции
  - повышение концентрации креатинфосфориназы (КФК) в крови более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы
  - совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеаз
  - пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений
- Для препарата Розувастатин-С3 в суточной дозе 40 мг:
- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата
  - непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу)
  - детский возраст до 18 лет
  - одновременный прием циклоспорина
  - у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции
  - повышение концентрации креатинфосфориназы (КФК) в крови более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы
  - совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеаз
  - почечная недостаточность средней и тяжелой степени (КК менее 60 мл/мин.)
  - 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:
  - гипотиреоз
  - миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМФ-КоА-редуктазы или фибраторов в анамнезе
  - чрезмерное употребление алкоголя
  - состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина
  - одновременный прием фибраторов
  - миопатия
  - личный или семейный анамнез мышечных заболеваний
  - пациентам монголоидной расы
- ## С ОСТОРОЖНОСТЬЮ
- Для препарата Розувастатин-С3 в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг:
- Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМФ-КоА-редуктазы или фибраторов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременное назначение с фибраторами (см. раздел «Фармакокинетика»); заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.
- Одновременное применение с колхицином и с зетимибом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Для препарата Розувастатин-С3 в суточной дозе 40 мг:
- Почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.
- Одновременное применение с колхицином и с зетимибом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- ## Пациенты с почечной недостаточностью
- Данные или опыт применения препарата у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует (см. разделы «Фармакодинамика» и «Особые указания»).
- ## ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМИВАНИЯ
- Розувастатин-С3 противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. Женщины reproductive возраста должны применять адекватные методы контрацепции. Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМФ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных.
- В случае возникновения беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.
- Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного вскармливания прием препарата необходимо прекратить (см. раздел «Противопоказания»).
- ## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
- Внутрь, не разжевывать и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат может назначаться в любое время суток независимо от приема пищи.
- До начала терапии препаратом Розувастатин-С3 пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую 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 ГМФ-КоА-редуктаз, должна составлять 5 мг или 10 мг препарата Розувастатин-С3 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 недель терапии и/или при повышении дозы препарата Розувастатин-С3 необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).
- ## Пожилые пациенты
- Не требуется коррекции дозы.
- ## Пациенты с почечной недостаточностью
- 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-С3 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.
- ## Пациенты с почечной недостаточностью
- Розувастатин-С3 противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел «Противопоказания»).
- ## Особые популяции. Этнические группы
- 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-С3 данной 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»).
- ## Генетический полиморфизм
- У носителей генотипов SLC01B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLC01B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Розувастатин-С3 составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- ## Пациенты, предрасположенные к миопатии
- Противопоказан 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»).
- ## Сопутствующая терапия
- Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При совместном применении препарата Розувастатин-С3 с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с азтазанавиром, лопинавиром или тиранавиром), 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-С3. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует счесть соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратор Розувастатин-С3 и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- ## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- Побочные эффекты, наблюдавшиеся при приеме препарата Розувастатин-С3, обычно выражены

незначительны и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-Ко-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).

#### Иммунная система

Редко: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

#### Эндокринная система

Часто: сахарный диабет 2-го типа

#### Со стороны центральной нервной системы

Часто: головная боль, головокружение

#### Со стороны пищеварительного тракта

Часто: запор, тошнота, боли в животе

Редко: панкреатит

#### Со стороны кожных покровов

Нечасто: кожный зуд, сыпь, крапивница

#### Со стороны опорно-двигательного аппарата

Часто: миалгия

Редко: миопатия (включая миозит), рабдомиолиз

#### Прочее

Часто: астенический синдром

#### Со стороны мочевыводящей системы

У пациентов, получавших Розувастатин-С3, 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.

#### Со стороны опорно-двигательного аппарата

При применении препарата Розувастатин-С3 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 простоянствована (см. раздел «Особые указания»).

#### Со стороны почек

При применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.

#### Лабораторные показатели

При применении препарата Розувастатин-С3 так же наблюдались следующие изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-тюбилипрантранспептида, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.

#### Постмаркетинговое применение

Сообщалось о следующих побочных эффектах в постмаркетинговом применении препарата Розувастатин-С3:

#### Со стороны системы кроветворения

Неуточненной частоты: тромбоцитопения

#### Со стороны пищеварительного тракта

Очень редко: желтуха, гепатит

Редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз

Неуточненной частоты: диарея

#### Со стороны опорно-двигательного аппарата

Очень редко: артриты

Неуточненной частоты: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия

#### Со стороны центральной нервной системы

Очень редко: полинейропатия, потеря памяти

#### Со стороны дыхательной системы

Неуточненной частоты: кашель, одышка

#### Со стороны мочевыводящей системы

Очень редко: гематурия

#### Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки

Неуточненной частоты: синдром Стивенса-Джонсона

#### Со стороны репродуктивной системы и молочной железы

Неуточненной частоты: гинекомастия

#### Прочее

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 интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов (см. раздел «Особые указания»).

#### ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

Специфического лечения при передозировке розувастатином не существует. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функций печени и уровня КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

##### Влияние применения других препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков:

Розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с ОАТР1В1

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»).

Циклоспорин: 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-С3 противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ): неясно на 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<sub>0-24</sub> и C<sub>max</sub> розувастатина, соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ не recommended (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Особые указания», таблицу 1).

Гемифброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемифброзила приводят к увеличению в 2 раза максимальной концентрации розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»). Основываясь на данных по специальному взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенобарбиталом, возможно фармакодинамическое взаимодействие.

Гемифброзил, фенобарбитал, другие фенитоины и липоиднижающие дозы никотиновой кислоты увеличивают риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-Ко-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии (см. раздел «Особые указания»). При одновременном применении с гемифброзилом, фенитоинами, никотиновой кислотой в липоиднижающих дозах (более 1 г/сут.) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг, прием в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фенитоинами (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Эzetимаб: одновременное применение препарата Розувастатин-С3 в дозе 10 мг и эzetимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гипертолерантнеймией (см. таблицу 1). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между препаратом Розувастатин-С3 и эzetимибом.

Антациды: одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих магния и алюминия гидроксид, приводят к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 20 %. Данний 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<sub>max</sub> розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Изомерный цитохром P450: результаты исследований *in vivo* и *in vitro* 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. Но отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов СYP2C9 и СYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов СYP2A6 и СYP3A4).

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 1)

Дозу препарата Розувастатин-С3 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-С3 должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розувастатин-С3 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-С3 при одновременном применении с гемифброзилом 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

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
Гемифброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбогл 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
Эзетимаб 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
Аллегролаэр 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
Фенофibrate 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 %
Байкал 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

### Влияние применения розувастатина на другие препараты

Анtagонисты витамина K: начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно анtagонисты витамина K (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.

Пероральные контрацептивы/ гормонозаместительная терапия: одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этиниластрадиола и AUC ондростерола на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению препарата Розувастатин-С3 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 дигоцином.

### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

#### Почечные эфекты

У пациентов, получавших высокие дозы препарата Розувастатин-С3 (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.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

При применении препарата Розувастатин-С3 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 креатинфосфокиназы

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, чем верхняя граница нормы), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (выше более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы).

#### До начала терапии

При назначении препарата Розувастатин-С3, также как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза (см. раздел «С осторожностью»), необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

#### 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 по сравнению с верхней границей нормы) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже, если активность КФК в 5 раз меньше по сравнению с верхней границей нормы). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розувастатин-С3 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 уровня 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 терапии иммунодепрессивными средствами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме препарата Розувастатин-С3 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, азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при

совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение препарата Розувастатин-С3 и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата Розувастатин-С3 и фибротов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием препарата Розувастатин-С3 в дозе 40 мг совместно с фибротовами (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Противопоказания»).

Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розувастатин-С3 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 Розувастатин-С3 следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом Розувастатин-С3.

#### 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 с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Противопоказания»).

#### Лактоза

Препарат не следует применять у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и гликозо-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 веса и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

#### Сахарный диабет 2-го типа

У пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия препаратом Розувастатин-С3 ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа.

### ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ АВТОТРАНСПОРТА И УПРАВЛЕНИЮ МЕХАНИЗМАМИ

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Розувастатин-С3 на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций (во время терапии может возникнуть головокружение).

#### ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг.  
По 10, 14 или 30 таблеток в упаковке ячейковые контурные.

По 20 или 90 таблеток в банке полимерные или во флаконах полимерные.

Каждую банку или флакон, 3, 6 упаковок ячейковых контурных по 10 таблеток, 2, 4 упаковки ячейковые контурные по 14 таблеток или 2, 3, 4 упаковки ячейковые контурные по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

#### СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

#### ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

НАО «Северная звезда», Россия  
188663, Ленинградская обл., Всееволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2  
телеф/факс: (812) 309-21-77.

188663, Ленинградская обл., МО Ломоносовский муниципальный район, МО Низинское сельское поселение, производственно-административная зона «Кузнецы», ул. Аптекарская, здание 2, литер Б; здание 2, литер В  
телеф/факс: (812) 409-11-12.

188663, Ленинградская обл., Всееволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2  
телеф/факс: (812) 309-21-77.

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЯ**  
НАО «Северная звезда», Россия  
Юридический адрес предприятия-производителя:

11524, г. Москва, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, этаж 2, помещ. 47

Адрес производителя и принятия претензий:

188663, Ленинградская обл., Всееволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2  
телеф/факс: (812) 309-21-77.



Производится в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice).

Заключения о соответствии производителя лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств выданы Министерством промышленности и торговли Российской Федерации.

Сертификат GMP выдан Европейским агентством.