



## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

**РОКСЕРА®**  
**ROXERA®**

**Торговое название препарата:** Роксера®

**Действующее вещество (МНН):** розувастатин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### **Состав:**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*активное вещество:* 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг розувастатина (в виде розувастатин кальция).

*вспомогательные вещества:* лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

*оболочка:* лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол 6000, основной сополимер бутилированного метакрилата.

### **Описание:**

*Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг:* белые, круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными краями и с гравировкой «5» на одной стороне.

*Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг:* белые круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными краями и с гравировкой «10» на одной стороне.

*Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 15 мг:* белые, круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными краями и с гравировкой «15» на одной стороне.

*Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг:* белые, круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными краями.

*Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг:* белые, капсуловидные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской на обеих сторонах.

*Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 40 мг:* белые, капсуловидные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

**Код АТХ:** C10AA07

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика**

Роксера® - липидоснижающий препарат, является селективным, конкурентным ингибитором HMG-CoA редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Основным местом действия розувастатина является печень, орган - мишень гипохолестериновой терапии.

Роксера® увеличивает число печеночных рецепторов липопротеинов низкой плотности (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.

Роксера® снижает повышенное содержание холестерина-ЛНП, общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП). Он также снижает содержание аполипопротеина В (АпоВ),

ХС-ЛВП, ХС-ЛОНП, ТГ-ЛОНП и увеличивает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I). Роксера® снижает соотношение ХС-ЛНП/ХС-ЛВП, общий ХС/ХС-ЛВП и ХС-ЛВП/ХС-ЛВП и соотношение АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект заметен в течение первой недели после начала терапии, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й неделе и поддерживается при дальнейшем приёме.

Препарат Роксера® эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии, вне зависимости от расы, пола или возраста, в том числе у особых групп пациентов (с сахарным диабетом или с семейной гиперхолестеринемией).

Препарат Роксера® эффективен при лечении большинства пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типов (средний исходный уровень ХС-ЛНП примерно 4,8 ммоль/л).

При применении препарата Роксера® в дозах от 20 до 40 мг у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (включая 8 педиатрических пациентов), среднее снижение ХС-ЛНП в общей выборке составило 22%.

Роксера® также проявляет аддитивный эффект в отношении снижения уровня триглицеридов, при комбинировании с фенофибратом и в отношении увеличения ХС-ЛВП при комбинировании с никотиновой кислотой.

Розувастатин в дозе 40 мг должен назначаться только пациентам с тяжёлой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистой патологии.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

Максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов ( $T_{\max}$ ) после перорального приема. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

#### *Распределение*

Розувастатин захватывается преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина (ХС) и метаболизма липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном, с альбумином.

#### *Метаболизм*

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Основные выделенные метаболиты-N-десметил и лактоновый метаболиты. N-десметилловый метаболит примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, а лактоновая форма клинически неактивна. Розувастатин обуславливает около 90% ингибирующей активности циркулирующей гидроксиметилглутарил-коэнзима А (HMG-CoA) редуктазы.

#### *Выведение*

Около 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде с фекалиями (включая абсорбированный и не абсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится с мочой. Примерно 5% розувастатина выводится с мочой в неизменённом виде. Плазменный период полувыведения составляет примерно 20 часов. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 литров/час.

Системное воздействие розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при многократном приёме препарата.

#### *Почечная недостаточность*

Лёгкое или умеренно выраженное заболевание почек не оказывает влияния на плазменные концентрации розувастатина или N-десметилового метаболита. У лиц с тяжёлыми поражениями почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) плазменные концентрации

розувастатина увеличиваются в 3 раза, а концентрации N-десметилового метаболита – в 9 раз по сравнению с пациентами со здоровыми почками. Равновесные плазменные концентрации розувастатина у пациентов, находящихся на гемодиализе, примерно на 50% выше, чем у пациентов со здоровыми почками.

#### *Печеночная недостаточность*

У пациентов с 7 или менее баллами по шкале Чайлд-Пью не выявлено признаков увеличения системного воздействия розувастатина. У пациентов с печеночной недостаточностью, степень которой составляла 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение  $T_{1/2}$ , по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

#### *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) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) розувастатина в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

#### *Возраст и пол*

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

### **Показания к применению**

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная дислипидемия (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 липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия не подходит пациенту;
- в качестве дополнения к диете для замедления прогрессирования атеросклероза у взрослых пациентов как часть терапии для снижения уровней общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПНП до целевых уровней;
- профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с повышенным риском развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания в качестве вспомогательной терапии.

### **Способ применения и дозы**

Перед началом терапии препаратом пациент должен находиться на стандартной диете с пониженным содержанием холестерина и продолжать придерживаться этой диеты в период лечения. Доза препарата устанавливается индивидуально, в зависимости от целей терапии, ответа пациента на лечение.

Рекомендуемая начальная суточная доза составляет от 5 мг до 10 мг и принимается один раз в день. Доза одинакова как для пациентов, впервые принимающих статины, так и переходящих с терапии другим ингибитором HMG - CoA редуктазы. При выборе стартовой дозы необходимо учитывать исходный индивидуальный уровень холестерина и существующий сердечно-сосудистый риск, а также потенциальный риск развития нежелательных реакций.

При необходимости дозу можно увеличить через 4 недели. Учитывая увеличивающуюся частоту сообщений о неблагоприятных реакциях при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами, увеличение суточной дозы до

30 мг или 40 мг должно рассматриваться только для пациентов с тяжелой

гиперлипидемией и высоким сердечно-сосудистым риском (в частности, при семейной гиперхолестеринемии), у которых не удаётся достичь целевых уровней липидов при приёме более низких доз, и, которые будут находиться под наблюдением. Особое внимание пациентам необходимо в начале приёма ими доз в 30 или 40 мг.

Увеличение дозы до 40 мг возможно только под наблюдением врача. Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не принимавшим препарат. После 2-х недельной терапии и/или при повышении дозы Роксеры® необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости - коррекция дозы).

Роксера® может приниматься в любое время дня, независимо от еды.

*Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с повышенным риском развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания в качестве вспомогательной терапии*

Рекомендуемая доза - 20 мг один раз в сутки.

*Применение в педиатрии*

Применение в педиатрии должна осуществляться только специалистами.

*Дети и подростки от 6 до 17 лет*

Гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия

У детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией обычная начальная доза составляет 5 мг один раз в день.

- У детей от 6 до 9 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, обычная доза составляет 5-10 мг перорально один раз в день. Безопасность и эффективность доз, превышающих 10 мг, в этой группе населения не изучалось.
- У детей от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, обычная доза составляет 5-20 мг перорально один раз в день. Безопасность и эффективность доз, превышающих 20 мг, в этой группе населения не изучалось.

Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия

- У детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией рекомендуемая максимальная доза составляет 20 мг один раз в сутки.

Рекомендуемая начальная доза от 5 до 10 мг один раз в день зависит от возраста, веса и предварительного использования статинов.

Титрование до максимальной дозы 20 мг один раз в день должно проводиться в соответствии с индивидуальным ответом и переносимостью в педиатрических пациентах, как рекомендовано рекомендациями по педиатрическому лечению (см. Раздел 4.4).

Дети и подростки должны быть размещены на стандартную диету для снижения уровня холестерина до начала лечения розувастатином; эта диета должна продолжиться в течение лечения розувастатином.

В этой популяции имеется ограниченный опыт с дозами более 20 мг, из-за этого доза 30 мг не подходящая для использования в педиатрических пациентов.

*Применение у пожилых*

Пациентам в возрасте старше 70 лет рекомендуется начинать приём препарата с дозы 5 мг.

*Дозирование у пациентов с почечной недостаточностью*

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется, рекомендуемая начальная доза препарата 5 мг. У пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) - противопоказано применение препарата в дозировке 40 мг. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) - противопоказано применение препарата Роксера®.

*Дозирование у пациентов с поражениями печени*

Препарат Роксера® противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе.

### *Этнические группы*

У пациентов монголоидной расы отмечено увеличение системной экспозиции розувастатина. Для пациентов монголоидной расы рекомендуемая начальная доза препарата Роксера® составляет 5 мг/сут, применение препарата Роксера® в дозе 40 мг противопоказано.

### *Дозирование у пациентов с предрасположенностью к миопатии*

Рекомендуемая начальная доза для пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии, составляет 5 мг. Дозы 40 мг и 30 мг таким пациентам противопоказаны.

### *Генетический полиморфизм*

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Роксера® составляет 20 мг 1 раз в сутки.

### *Пациенты, предрасположенные к миотоксическим осложнениям*

Применение препарата Роксера® в дозе 40 мг пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений противопоказано. При необходимости применения доз 10 и 20 мг/сут рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг/сут.

### *Сопутствующая терапия*

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При одновременном применении препарата Роксера® с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (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). Следует ознакомиться с инструкцией по применению вышеуказанных препаратов перед их назначением одновременно с препаратом Роксера®. В таких случаях следует оценить возможность применения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Роксера®. При необходимости применения указанных выше препаратов, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Роксера® и рассмотреть возможность снижения его дозы.

## **Побочные действия**

*Часто (≥1/100 до <1/10):*

- головная боль, головокружение
- тошнота, боль в животе, запоры
- миалгия
- астенический синдром
- сахарный диабет (у пациентов с уровнем глюкозы в крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л)
- протеинурия (преимущественно тубулярного происхождения. 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 увеличение 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).

*Нечасто (≥1/1000 до <1/100):*

- зуд, сыпь, крапивница

*Редко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ):*

- реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отёк
- панкреатит
- миопатия и рабдомиолиз (при применении розувастатина во всех дозировках и в особенности при приёме доз, превышающих 20 мг, сообщалось о воздействиях на скелетные мышцы, таких как миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз. Дозозависимое повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) наблюдается у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения уровня КФК (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) терапия должна быть приостановлена).
- повышение уровня печеночных трансаминаз (при применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным).

- тромбоцитопения

*Очень редко ( $< 1/10\ 000$ ):*

- желтуха, гепатит
- артралгия
- полинейропатия, снижение памяти (потеря памяти)
- гематурия
- гинекомастия
- кашель
- одышка
- сухожилия расстройства, иногда осложняется разрывом
- иммунная опосредованная наркотизирующая миопатия
- отек

*Частота неизвестна:*

- диарея
- синдром Стивенса-Джонсона

Отмеченная частота развития рабдомиолиза, тяжелых поражений со стороны почек или печени (закрывающихся, преимущественно, в повышении «печёночных» трансаминаз) выше при приёме дозы 40 мг.

- периферическая нейропатия.

*Следующие побочные эффекты были зарегистрированы с некоторыми статинами:*

- депрессия, расстройства сна
- половая дисфункция
- исключительные случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии.

*Детский возраст*

Увеличение креатинкиназы  $>10$  x ULN и симптомы мышцы после физических упражнений или увеличение физической активности чаще наблюдалось в 52-недельного клинического исследования детей и подростков по сравнению со взрослыми.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе, 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 (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- миопатия;

- одновременный прием циклоспорина;
- предрасположенность к развитию миотоксических осложнений;
- беременность и период лактации;
- у женщин детородного возраста при отсутствии адекватных методов контрацепции.

*Для дозировок 30 мг и 40 мг дополнительно противопоказаны:*

- миопатия или факторы, предрасполагающие к развитию миопатии/рабдомиолизу, к которым относятся: умеренные нарушения функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин);
- гипотиреоз,
- наследственные миопатии в персональном или семейном анамнезе,
- анамнестические указания на миотоксические явления при приеме других ингибиторов HMG - CoA редуктазы или фибратов,
- алкогольная зависимость,
- ситуации, при которых могут повышаться плазменные концентрации препарата,
- пациенты азиатской расы,
- одновременный прием фибратов.

*Дети до 6 лет*

Безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 6 лет не изучалась. Поэтому, Роксера® не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 6 лет.

## **Лекарственные взаимодействия**

### *Ингибиторы транспортных белков*

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в частности, OATP1B1 и BCRP. Одновременное применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 1, разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

*Циклоспорин:* при одновременном применении розувастатина и циклоспорина значение AUC (площадь под кривой «концентрация - время») розувастатина средним, повышается в 7 раз.

Совместное применение не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина.

*Антагонисты витамина К:* как и в случае других ингибиторов HMG - CoA редуктазы, начало терапии препаратом Роксера® или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению протромбинового времени.

*Эзетимиб:* одновременный прием розувастатина и эзетимиба не сопровождается изменением AUC или  $C_{max}$  обоих препаратов. Однако нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом, проявляющееся нежелательными реакциями.

*Гемфиброзил и другие липидснижающие средства:* совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза  $C_{max}$  и AUC розувастатина. Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратами, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы ниацина (никотиновой кислоты) (дозы большие или эквивалентные 1 г/сутки) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном использовании с ингибиторами HMG - CoA редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при использовании в качестве монотерапии. Дозы 40 мг и 30 мг противопоказаны для совместного применения с гемфиброзилом и другими липидснижающими средствами. У таких пациентов терапия также должна начинаться с дозы 5 мг.

*Ингибиторы протеаз:* хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный

приём ингибиторов протеаз может выраженно повышать системные концентрации розувастатина. Сообщалось о повышении равновесных AUC и  $C_{\max}$  розувастатина, соответственно, в 2 и 5 раз при одновременном приёме 20 мг розувастатина и комбинированного продукта из двух ингибиторов протеаз (400 мг лопинавира / 100 мг ритонавира). Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. раздел «Способ применения и дозы», таблицу 1).

*Антациды:* одновременное применение розувастатина и антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. 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 приёмом эритромицина.

*Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия (ЗГТ):*

одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрила на 26% и 34%, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетических данных у пациентов с сопутствующей терапией розувастатином и ЗГТ нет, и поэтому, подобный эффект не может быть исключен. Однако данная комбинация широко применяется и хорошо переносилась у женщин в ходе клинических исследований.

*Дигоксин:* не следует ожидать клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

*Ферменты цитохрома P450:* результаты исследований показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором ферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих ферментов. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 CYP3A4). Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28%. Это небольшое повышение было расценено как клинически незначимое. Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом цитохромом P450.

*Фузидовая кислота*

Механизм взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты нет еще известный. Как и при приеме других статинов, были получены постмаркетинговые сообщения о случаях рабдомиолиза при одновременном применении розувастатина и фузидовой кислоты. Необходимо пристально наблюдать за пациентами. В фазе лечения фузидовой кислотой требуется временное прекращение приема розувастатина.

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

Дозу препарата Роксера® следует корректировать при необходимости его одновременного применения с ЛС, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Роксера® должна составлять 5 мг 1 раз в сутки.

Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Роксера®, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения ЛС, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Роксера® при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию 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 сутки, 6 месяцев                                                              | 10 мг 1 раз в сутки, 10 дней | Увеличение в 7,1 раза       |
| Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки, 14 дней                                                                    | 5 мг однократно              | Увеличение в 3,8 раза       |
| Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней                                                     | 10 мг однократно             | Увеличение в 3,1 раза       |
| Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки                                                                             | 10 мг однократно             | Увеличение в 2,7 раза       |
| Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки/дасабувир 400 мг 2 раза в сутки, 14 дней | 5 мг однократно              | Увеличение в 2,6 раза       |
| Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней                                                     | 10 мг однократно             | Увеличение в 2,3 раза       |
| Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней                                                 | 5 мг 1 раз в сутки, 7 дней   | Увеличение в 2,2 раза       |
| Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней                                                    | 20 мг 1 раз в сутки, 7 дней  | Увеличение в 2,1 раза       |
| Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 ч                                                | 20 мг однократно             | Увеличение в 2 раза         |
| Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней                                                                    | 80 мг однократно             | Увеличение в 1,9 раза       |
| Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 10 дней                                                                     | 10 мг однократно             | Увеличение в 1,6 раза       |
| Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней                                                     | 10 мг 1 раз в сутки, 7 дней  | Увеличение в 1,5 раза       |
| Типранавир 500 мг /ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней                                                  | 10 мг однократно             | Увеличение в 1,4 раза       |
| Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки                                                                             | Нет данных                   | Увеличение в 1,4 раза       |
| Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней                                                                     | 10 мг или 80 мг однократно   | Увеличение в 1,4 раза       |
| Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней                                                                        | 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней | Увеличение в 1,2 раза       |
| Фосампрена-вир 700 мг /ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней                                               | 10 мг однократно             | Без изменений               |

|                                           |                  |                  |
|-------------------------------------------|------------------|------------------|
| Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней                | 40 мг, 7 дней    | Без изменений    |
| Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней   | 10 мг однократно | Без изменений    |
| Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней   | 10 мг, 7 дней    | Без изменений    |
| Рифампицин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней   | 20 мг однократно | Без изменений    |
| Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней | 80 мг однократно | Без изменений    |
| Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней  | 80 мг однократно | Без изменений    |
| Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней | 80 мг однократно | Снижение на 28 % |
| Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней    | 20 мг однократно | Снижение на 47 % |

### **Особые указания**

#### *Влияние на почки*

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в частности 40 мг), наблюдалась тубулярная протеинурия, и в большинстве случаев была периодической или кратковременной. У пациентов, принимающих препарат в дозе 30 или 40 мг, во время лечения рекомендуется контролировать показатели функции почек (не реже чем раз в 3 месяца).

#### *Влияние на скелетные мышцы*

При применении розувастатина во всех дозировках и, в особенности при приёме доз, превышающих 20 мг, сообщалось о влиянии на скелетные мышцы, например, миалгия, миопатия, в редких случаях - рабдомиолиз. Отмечены очень редкие случаи рабдомиолиза при одновременном приёме ингибиторов HMG - CoA редуктазы и эзетимиба. Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие, поэтому комбинация розувастатина с эзетимибом должна применяться с осторожностью.

Как и в случае других ингибиторов HMG - CoA редуктазы, частота рабдомиолиза при постмаркетинговом применении препарата в дозе 40 мг наблюдается чаще.

#### *Измерение креатин-фосфокиназы*

Креатин-фосфокиназу (КФК) нельзя определять после интенсивных физических нагрузок и при наличии других возможных причин повышения уровня КФК; это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае, если исходный уровень КФК существенно повышен (в 5 раз выше, чем верхняя граница нормы), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Нельзя начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходный уровень КФК (выше, более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы).

#### *Перед началом терапии*

Аналогично другим ингибиторам HMG CoA редуктазы, препарат Роксера® должен с осторожностью назначаться пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- поражения почек;
- гипотиреоз;
- наследственные миопатии в персональном или семейном анамнезе;

- анамнестические указания на миотоксические явления при приёме других ингибиторов HMG CoA редуктазы или фибратов;
- алкогольная зависимость;
- возраст старше 70 лет;
- ситуации, при которых могут повышаться плазменные концентрации препарата;
- одновременный приём фибратов.

У таких пациентов необходимо оценить риск и возможную пользу терапии. А также рекомендуется проводить клинический мониторинг. Если исходный уровень КФК выше более, чем в 5 раз, по сравнению с верхней границей нормы, терапию препаратом начинать нельзя.

#### *В период терапии препаратом*

В период терапии препаратом следует проинформировать пациента о необходимости немедленно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять уровень КФК. Терапия должна быть прекращена, если уровень КФК значительно увеличен (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 уровень КФК в 5 раз меньше по сравнению с верхней границей нормы). Если симптомы исчезают, и уровень КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Роксера® или других ингибиторов HMG CoA редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Рутинный контроль уровня КФК при отсутствии симптомов не целесообразен.

В клинических исследованиях 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 HMG CoA редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты (например, гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой, азоловыми противогрибковыми средствами, ингибиторами протеаз и макролидными антибиотиками.

Гемфиброзил повышает риск возникновения миопатии при одновременном назначении с некоторыми ингибиторами HMG - CoA редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременно назначать препарат Роксера® и гемфиброзил. Преимущества дальнейшего изменения уровней липидов при комбинированном применении Роксера® с фибратами или ниацином (никотиновой кислотой) должны быть тщательно взвешены с учётом возможного риска. Дозы 40 мг и 30 мг противопоказаны для комбинированной терапии с фибратами. Роксеру® не следует назначать пациентам, находящимся в состоянии, которые могут привести к миопатии или в состоянии, предрасполагающими к развитию почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (например, сепсис, гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжёлые мет-болические, эндокринные и электролитные нарушения, или неконтролируемые судороги).

Роксера® не должна приниматься совместно с фузидиевой кислотой или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидовой кислоты. У пациентов, где использование системного фузидиевой кислоты считается необходимым, лечение статинами следует прекратить в течение всего срока лечения фузидиевой кислоты. **Были доклады рабдомиолиза (в том числе некоторых погибших) у пациентов, получающих фузидиевой кислоты и статинов в комбинации.**

#### *Влияние на печень*

Как и в случае других ингибиторов HMG CoA редуктазы, препарат Роксера® должен с осторожностью применяться у пациентов, употребляющих избыточные количества алкоголя и/или имеющих в анамнезе заболевания печени. Опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и

через 3 месяца после начала терапии. Прием препарата Роксера® следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если уровень активности трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы или отмечается стойкое повышение.

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

#### *Этнические особенности*

Системная концентрация розувастатина у пациентов азиатской расы выше, по сравнению с европейцами.

#### *Ингибиторы протеазы*

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 терапии или при прекращении применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатина.

Признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии не отмечено. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты (например, гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), противогрибковыми средствами - производными азола, ингибиторами протеазы ВИЧ и макролидными антибиотиками.

В связи с увеличением риска рабдомиолиза препарат Роксера® не следует применять пациентам с острыми состояниями, которые могут привести к миопатии или состояниям, предрасполагающим к развитию почечной недостаточности (например, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судороги).

#### *Интерстициальные заболевания легких*

Исключительные случаи интерстициальных заболеваний легких были зарегистрированы при приеме некоторых статинов, особенно при длительной терапии, которые проявляются в виде одышки, непродуктивного кашля и ухудшения состояния здоровья в целом (усталость, потеря веса и лихорадка). Если у пациента подозревается развитие интерстициального заболевания легких, терапия статинами должна быть прекращена.

#### *Сахарный диабет 2-го типа*

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

#### *Информация о вспомогательных веществах*

Таблетки Роксера®, покрытые плёночной оболочкой, содержат лактозу. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или с синдромом нарушенного всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать этот препарат.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами. При управлении автомобилем или работе с механизмами нужно учитывать, что во время терапии может возникать головокружение.

#### **Передозировка**

*Симптомы:* выраженность симптомов побочных эффектов.

*Лечение:* симптоматическое лечение и необходимы поддерживающие мероприятия. Специфического лечения не существует. Необходим контроль функции печени и уровня

КФК. Гемодиализ малоэффективен.

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг и 40 мг.

*Таблетки 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг:* По 10 или 14 таблеток в блистере из ОПА/Ал/ПВХ фольги и алюминиевой фольги. По 1, 2, 3, 6, 9 блистеров (блистер по 10 таблеток) или 1, 2, 4, 6 блистеров (блистер по 14 таблеток) вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

*Таблетки 30 мг, 40 мг:* По 7 или 10 таблеток в блистере из ОПА/Ал/ПВХ фольги и алюминиевой фольги. По 1, 2, 3, 6, 9 блистеров (блистер по 10 таблеток) или 2, 4, 8, 12 блистеров (блистер по 7 таблеток) вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C, в защищенном от влаги и света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан**

Представительство «КРКА, д.д., Ново место» в Республике Узбекистан

100015, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Афросиаб, 14

Тел.: +99871 150 2828, +99871 150 2929, телефакс: +99871 150 1044