|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | |  |  |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**  Приказом Председателя  РГУ «Комитет медицинского и  фармацевтического контроля  Министерства здравоохранения  Республики Казахстан»  от «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_г.  № \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Т |

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

**Торговоенаименование**

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]

**Международное непатентованное название**

Розувастатин

**Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой,5 мг

**Фармакотерапевтическая группа**

Сердечно-сосудистая система. Липид-модифицирующие препараты. Липид-модифицирующие препараты, простые. HMG-CoA-редуктазы ингибиторы. Розувастатин

Код АТХ С10АА07

**Показания к применению**

Терапия гиперхолестеринемии

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная дислипидемия (тип IIb) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет и старше в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными

- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет и старше в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия не подходит пациенту

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

- профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий как дополнение к коррекции/терапии других факторов риска.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

* повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата
* заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы)
* выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)
* миопатии
* одновременный прием софосбувира/велпатасвира/воксилапревира
* одновременный приём циклоспорина
* период беременности и кормления грудью, при отсутствии адекватных методов контрацепции
* лица с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

*Для дозы 40 мг: противопоказана лицам с наличием факторов предрасположенности к развитию миопатии и рабдомиолизу, такие как*

* почечная недостаточность средней степени тяжести (клиренс креатинина менее 60 мл/мин)
* гипотиреоз
* мышечные заболевания в анамнезе, индивидуальная или генетическая предрасположенность к врожденным мышечным расстройствам
* миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ–КоА – редуктазы или фибратов в анамнезе
* состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина
* одновременный приём фибратов
* пациенты азиатской расы
* злоупотребление алкоголем

***Необходимые меры предосторожности при применении***

Препарат применяют по назначению врача. Следует проинформировать врача перед назначением препарата и в период терапии препаратом в следующих случаях:

- нарушение функции почек

- нарушение функции печени

- нарушение функции щитовидной железы

- повторяющиеся или необъяснимые мышечные боли при приеме других лекарственных препаратов для снижения уровня холестерина в анамнезе

- постоянная мышечная слабость

- наличие в прошлом таких реакций как кожная сыпь, шелушение кожи,

образование волдырей и / или язв во рту после приема препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] или других родственных лекарственных препаратов

- возраст более 70 лет

- нарушение дыхания (декомпенсированная дыхательная недостаточность)

- пациент азиатской расы

- чрезмерное употребление алкоголя

- прием циклоспорина, эритромицина

- прием варфарина, клопидогрела или любого другого антикоагулянта

- прием лекарственных препаратов группы фибратов (например, гемфиброзил, фенофибрат) или любого другого лекарственного средства, используемого для снижения уровня холестерина в крови (например, эзетимиб)

- прием лекарственных препаратов для лечения ВИЧ инфекции или гепатита С, отдельно или в комбинации (например, ритонавир, лопинавир, атазанавир, софосбувир, воксилапревир, омбитасвир, паритапревир, дасабувир, велпатасвир, гразавир, элбасвир, глекапревир, пибрентасвир)

- прием препаратов фузидовой кислоты в течение последних 7 дней

- прием оральных контрацептивов

- прием регорафениба или даролутамида

- текущая заместительная гормональная терапия

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Влияние других лекарственных препаратов на воздействие розувастатина при совместном применении

*Ингибиторы транспортеров белков*

Розувастатин представляет собой субстрат для определенных белков транспортеров, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный транспортер BCRP. Одновременный прием препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и лекарственных препаратов, являющихся ингибиторами этих белков транспортеров, может привести к повышению концентраций розувастатина в плазме крови, и повышению риска развития миопатии.

*Циклоспорин*

Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 7 раз и не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин.

*Ингибиторы протеаз*

Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия не известен, совместный прием ингибиторов протеаз может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. Совместный прием препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы может осуществляться только после тщательного подбора дозировки препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] на основании ожидаемого увеличения воздействия розувастатина.

*Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты*

Совместный прием препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и гемфиброзила приводил к двукратному увеличению Cmax и AUCрозувастатина. На основании полученных данных, никаких клинически релевантных взаимодействий с фенофибратом не ожидается, однако может иметь место фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы (> или равные 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) повышают риск развития миопатии при совместном приеме с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, вероятно, потому что они могут вызывать миопатию, если принимать их отдельно. Доза розувастатина 40 мг противопоказана при сопутствующем применении с фибратами. Начальная дозировка розувастатина для пациентов, которым все-таки необходим такой совместный прием должна составлять 5 мг.

*Эзетимиб*

Совместный прием препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в дозе 10 мг и эзетимиба 10 мг приводил к увеличению AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией. Нельзя исключать фармакодинамическое взаимодействие между препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и эзетинимибом с точки зрения возникновения нежелательных эффектов.

*Антациды*

Одновременное применение препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и суспензий антацидов, содержащих алюминий и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина.

*Эритромицин*

Одновременное применение препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]и эритромицина приводит к уменьшению AUC (0 – t) розувастатина на 20 % и Сmax розувастатина на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приёмом эритромицина.

*Ферменты цитохрома Р450*

Розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором ферментов цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих ферментов. Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом цитохрома Р450. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином, флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3А4) и кетоконазолом (ингибитором CYP2А6 CYP3А4).

*Взаимодействия, требующие корректировки дозы розувастатина*

Если есть необходимость в совместном приеме препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и других лекарственных препаратов, которые усиливают его действие, дозировку препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] необходимо скорректировать. Если ожидается примерно двукратное или выше усиление воздействия препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], его начальная доза должна составлять 5 мг один раз в день. Максимальная ежедневная доза препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] должна быть скорректирована таким образом, чтобы ожидаемое воздействие розувастатина не превышало воздействие дозы 40 мг, принимаемого без взаимодействующих лекарственных препаратов, например доза 20 мг препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] с гемфиброзилом (увеличение в 1.9 раза) и доза 10 мг препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в сочетании с атазанавиром/ритонавиром (повышение в 3.1 раза).

Если наблюдается увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза, нет необходимости уменьшать начальную дозу препарата, но следует соблюдать осторожность при увеличении дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] выше 20 мг.

*Таблица 1. Влияние лекарственных препаратов на воздействие розувастатина (AUC; в порядке убывания величины) при совместном применении*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Схема дозировки**  **взаимодействующих**  **лекарственных препаратов** | **Схема дозировки розувастатина** | **Изменения в AUC\* розувастатина** |
| **Двукратное увеличение AUC розувастатина или более** | | |
| Софосбувир/велпатасвир/  воксилапревир (400 мг-100 мг-100 мг) + воксилапревир (100 мг) 1 р/д в течение 15 дней | 10 мг, однократная доза | В 7.4 раза  |
| Циклоспорин 75 мг 2 р/д до 200 мг 2 р/д, 6 месяцев | 10 мг 1 р/д, 10 дней | В 7.1 раза  |
| Даролутамид 600 мг 2 р/д, 5 дней | 5 мг, однократная доза | В 5.2 раза |
| Регорафениб 160 мг 1 р/д, 14 дней | 5 мг, однократная доза | В 3.8 раза  |
| Атазанавир 300 мг/ ритонавир 100 мг 1 р/д, 8 дней | 10 мг, однократная доза | В 3.1 раза  |
| Велпатасвир 100 мг 1 р/д | 10 мг, однократная доза | В 2.7 раза  |
| Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 р/день /дасабувир 400 мг 2 р/д, 14 дней | 5 мг, однократная доза | В 2.6 раза  |
| Гразопревир 200 мг /эльбасвир 50 мг 1 р/д, 11 дней | 10 мг, однократная доза | В 2.3 раза  |
| Глекапревир 400 мг /пибрентасвир 120 мг один раз в день, 7 дней | 5 мг, 1 р/д, 7 дней | В 2.2 раза  |
| Лопинавир 400 мг /ритонавир 100 мг два раза в день, 17 дней | 20 мг 1 р/д, 7 дней | В 2.1 раза |
| Клопидогрела нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг через 24 часа | 20 мг, однократная доза | В 2 раза  |
| Гемфиброзил 600 мг 2 р/д, 7 дней | 80 мг, однократная доза | В 1.9 раза  |
| Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза | | |
| Элтромбопаг 75 мг 1 р/д, 5 дней | 10 мг, однократная доза | В 1.6 раза  |
| Дарунавир 600 мг /ритонавир 100 мг 2 р/д, 7 дней | 10 мг 1 р/д, 7 дней | В 1.5 раза  |
| Типранавир 500 мг /ритонавир 200 мг 2 р/д, 11 дней | 10 мг, однократная доза | В 1.4 раза  |
| Дронедарон 400 мг 1 р/д, 5 дней | Недоступно | В 1.4 раза  |
| Итраконазол 200 мг, 1 р/д, 5 дней | 10 мг, однократная доза | В 1.4 раза  |
| Эзетимиб 10 мг 1 р/д, 14 дней | 10 мг, 1 р/д, 14 дней | В 1.2 раза  |
| **Снижение AUC розувастатина** | | |
| Эритромицин 500 мг 4 р/д, 7 дней | 80 мг, однократная доза | 20 %  |
| Баикалин 50 мг 3 р/д, 14 дней | 20 мг, однократная доза | 47 %  |
| \* Данные, представленные в виде x-кратного изменения, представляют собой простое соотношение между совместным приемом розувастатина с другими препаратами и приемом только одного розувастатина. Данные, представленные в виде % изменения, представляют собой процентную разницу по отношению к приему только одного розувастатина.  Увеличение – как «», уменьшение — как «».  \*\* Проводилось несколько исследований взаимодействий при различных дозировках розувастатина, в таблице представлены наиболее значимые соотношения.  AUC — площадь под фармакокинетической кривой; 1 р/д — один раз в день; 2 р/д — два раза в день; 3 р/д — три раза в день; 4 р/д — четыре раза в день. | | |

Следующие лекарственные препараты/комбинации не оказывали клинически значимого влияния на соотношение AUC розувастатина при одновременном применении: Алеглитазар 0.3 мг в течение 7 дней; Фенофибрат 67 мг 3 р/д в течение 7 дней; Флуконазол 200 мг 1 р/д; Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 р/д в течение 8 дней; Кетоконазол 200 мг 2 р/д в течение 7 дней; Рифампин 450 мг 1 р/д в течение 7 дней; Силимарин 140 мг 3 р/д в течение 5 дней.

Влияние розувастатина на совместно применяемые лекарственные препараты

*Антагонисты витамина К*

Так же, как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] или увеличение его дозы у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин или другой антикоагулянт кумаринового ряда), может приводить к увеличению международного нормализованного отношения (МНО) протромбинового времени. Отмена розувастатина или снижение дозы препарата может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется проводить мониторинг МНО.

*Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия*

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. Имеются данные о том, что подобная комбинация хорошо переносилась пациентами.

*Дигоксин*

Не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

*Фузидовая кислота*

Нет данных взаимодействия между розувастатином и фузидовой кислотой. Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может быть увеличен при одновременном приеме препаратов фузидовой кислоты системного действия со статинами. Механизм данного взаимодействия (фармакодинамический, или фармакокинетический, или оба) на текущий момент неизвестен. Были зафиксированы сообщения о рабдомиолизе (включая несколько случаев с летальным исходом) у пациентов, принимавших данную комбинацию.

Если требуется лечение фузидовой кислотой системного действия, лечение препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] должно быть прервано на время терапии фузидовой кислотой.

***Специальные предупреждения***

*Воздействие на функцию почек*

Протеинурия, определяемая при помощи тест-полосок, чаще всего тубулярная, наблюдалась у пациентов, получавших повышенные дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], в частности в дозе 40 мг, однако в большинстве случаев она носила временный или преходящий характер.

Протеинурия не является прогностическим фактором острого или прогрессирующего заболевания почек. Коэффициент случаев серьезных заболеваний почек в пострегистрационный период выше при дозе применения, равной 40 мг. У пациентов, получающих препарат в дозировке 40 мг, должна проводиться оценка функции почек.

*Воздействие на скелетные мышцы*

Сообщалось о воздействии на мышцы скелета, в т. ч. миалгия, миопатия (включая миозит) и, в редких случаях рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее у пациентов, получавших лечение препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], во всех дозировках особенно при дозировках > 20 мг. Имеются сообщения об очень редких случаях рабдомиолиза при приеме эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ–КоА – редуктазы. Нельзя исключать фармакодинамическое взаимодействие данных групп препаратов, и следует уделять особое внимание при их совместном применении. Как и у других ингибиторов ГМГ–КоА – редуктазы, коэффициент случаев рабдомиолиза на фоне приема препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в пострегистрационный период выше при дозе применения, равной 40 мг.

*Определение креатининкиназы*

КК не следует измерять после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения КК, которые могут привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходный уровень КК существенно повышен (в 5 раз выше, чем верхняя граница нормы) через 5– 7 дней, следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходный уровень КК (выше более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы).

*С осторожностью* препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], как и другие ингибиторы ГМГ–КоА – редуктазы, должен назначаться пациентам с предрасположенностью к миопатии/рабдомиолизу. Предрасполагающими факторами являются такие нарушения как нарушение функции почек, гипотиреоз, индивидуальная или генетическая предрасположенность к врожденным мышечным расстройствам, наличие в анамнезе мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ–КоА – редуктазы или фибратов, употребление алкоголя, возраст > 70 лет, состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, сопутствующее применение фибратов.

У таких пациентов терапию препаратом следует рассматривать на основании оценки пользы и риска, рекомендуется проводить клинический мониторинг. Если значения КК существенно повышены на исходном уровне в 5 раз выше, чем верхняя граница нормы, лечение начинать не следует.

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного обращения к врачу в случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует проводить мониторинг уровня КК. Терапия должна быть прекращена, если уровень КК 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 КК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах и при тщательном наблюдении за пациентом. Рутинный контроль уровня КК при отсутствии симптомов не целесообразен.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения уровня КК в сыворотке крови во время лечения или после прекращения приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной систем, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и сопутствующей терапии. Однако, сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное назначение препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение возможной пользы и риска при совместном применении препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]с фибратами или ниацином. Розувастатин в дозе 40 мг противопоказан при сопутствующем применении с фибратами.

Совместный прием препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] с препаратами фузидовой кислоты системного действия или в течение 7 дней после прекращения лечения такими препаратами противопоказан. У пациентов, для которых лечение препаратами фузидовой кислоты системного действия признано необходимым, лечение статинами должно быть прервано на время терапии фузидовой кислотой. Были зафиксированы случаи рабдомиолиза (включая несколько случаев с летальным исходом) у пациентов, принимавших комбинацию фузидовой кислоты и статинов. При возникновении симптомов мышечной слабости, боли или болезненной чувствительности пациентам рекомендуется незамедлительно обратиться к врачу. Терапию статинами можно возобновить через семь дней после приема последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных ситуациях, когда необходимо длительное лечение фузидовой кислотой системного действия, например для лечения серьезных инфекций, необходимость совместного приема препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и фузидовой кислоты следует рассматривать в каждом отдельном случае и под тщательным медицинским наблюдением.

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] не следует принимать пациентам с острыми тяжелыми заболеваниями, предполагающим миопатию или предрасполагающими к развитию почечной недостаточности, которая является вторичной по отношению к рабдомиолизу (например, сепсис, гипотония, тяжелая операция, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судороги).

*Тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи*

При применении розувастатина были зарегистрированы кожные нежелательные реакции тяжелой степени, включая синдром Стивенса-Джонсона (SJS) и лекарственные реакции c эозинофилией и системными симптомами (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)), которые могут быть опасными для жизни или иметь летальный исход. При назначении препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных нежелательных реакций с последующим тщательным наблюдением за этими пациентами.

Синдром Стивенса-Джонсона обычно характеризуется появлением красноватых круглых пятен на туловище, часто с волдырями в центре, шелушением на коже, появлением язв во рту, горле, носовых проходах, гениталиях и глазах. Этим серьезным высыпаниям на коже могут предшествовать лихорадка и гриппоподобные симптомы.

Синдром DRESS или синдром гиперчувствительности к лекарственному препарату характеризуется появлением распространенной сыпи, высокой температурой тела и увеличением лимфатических узлов.

При возникновении признаков и симптомов, указывающих на такие нежелательные реакции, необходимо немедленно отменить препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и назначить альтернативное лечение.

Если у пациента развилась серьезная нежелательная реакция, такая как синдром Стивенса-Джонсона или лекарственная реакция c эозинофилией и системными симптомами при применении [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], терапию препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] на постоянной основе у данного пациента следует отменить.

*Воздействие на печень*

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, пациенты, употребляющие чрезмерное количество алкоголя и/или имеющие в анамнезе заболевание печени, должны принимать препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] с осторожностью. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует прекратить или уменьшить его дозу, если уровень активности трансаминаз в сыворотки крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. Частота выявления случаев серьезных нарушений функции печени (включая в основном повышение уровня трансаминаз) выше при приеме дозы 40 мг. У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ].

*Этнические группы*

Имеются данные об увеличении воздействия розувастатина на монголоидную расу выше, чем на европеоидную.

*Ингибиторы протеазы*

Повышенное системное воздействие розувастатина наблюдается у пациентов, получающих его одновременно с различными ингибиторами протеаз в сочетании с ритонавиром. При назначении препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] пациентам с ВИЧ, принимающим ингибиторы протеазы, следует учитывать как пользу от снижения уровня липидов, так и потенциал для повышения концентрации розувастатина в плазме крови в начале и при титрации доз препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]. Сопутствующий прием ингибиторов протеазы не рекомендуется, до тех пор пока не будет выполнена корректировка дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ].

*Непереносимость лактозы*

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы не должны принимать [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ].

*Интерстициальное заболевание легких*

При применении статинов сообщалось о разовых случаях интерстициального заболевания легких, особенно, когда проводилась длительная терапия. Описываемые признаки могут включать одышку, сухой кашель и общее ухудшение состояния (усталость, потерю веса и лихорадку). Если имеются подозрения на развитие у пациента интерстициального заболевания легких, терапию статинами нужно прекратить.

*Сахарный диабет 2-го типа*

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины как класс повышают уровень глюкозы в крови, и у некоторых пациентов увеличивают риск развития диабета в будущем, может возникать гипергликемия, когда лечение диабета не инициировано. Однако снижение риска сосудистых заболеваний при лечении статинами превышает риск увеличения уровня глюкозы, и поэтому не является причиной прекращения терапии статинами. У пациентов с уровнем глюкозы в крови натощак 5,6 – 6,9 ммоль/л, лечение розувастатином связывалось с повышенным риском заболевания сахарным диабетом.

*Применение в педиатрической практике*

Оценка линейного роста (рост), массы тела, ИМТ (индекса массы тела) и вторичных характеристик полового созревания по шкале Таннера у детей в возрасте от 6 до 17 лет, принимающих розувастатин, ограничивается двухлетним периодом. После двух лет получения препарата не было обнаружено влияния на рост, вес, ИМТ и половое созревание.

*Во время беременности или лактации*

Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] противопоказан женщинам в период беременности и в период грудного вскармливания.

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

При управлении автомобилем или работе с механизмами нужно учитывать, что во время терапии может возникать головокружение.

**Рекомендации по применению**

До начала и во время терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] пациент должен соблюдать стандартную гиполипидемическую диету.

***Режим дозирования***

Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и ответа на лечение.

*Лечение гиперхолестеринемии*

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться уровнем содержания 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 после 4 недель приема препарата. Дозу препарата повышать постепенно.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приёме дозы 40 мг, повышение дозы до максимальной 40 мг может рассматриваться только у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приёме дозы 20 мг. Рекомендуется наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

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

Рекомендуемая доза - 20 мг один раз в сутки.

Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не принимавшим препарат. После 2-4 недель терапии и/или при повышении дозы [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

***Особые группы пациентов***

# *Пациенты детского возраста*

Применение у детей возможно только под наблюдением врача.

*Дети и подростки в возрасте от 6 до 17 лет (шкала Таннера< II–V)*

*Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Для детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией стандартная начальная доза составляет 5 мг.

- у детей в возрасте от 6 до 9 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией стандартная дозировка составляет 5–10 мг внутрь один раз в день. Эффективность и безопасность доз, превышающих 10 мг, не исследовалась у данной группы пациентов.

- у детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией стандартная дозировка составляет 5–20 мг внутрь один раз в день. Эффективность и безопасность доз, превышающих 20 мг, не исследовалась у данной группы пациентов.

Титрование следует проводить в соответствии с индивидуальным ответом и переносимостью у пациентов детского возраста согласно рекомендациям по лечению детей. Дети и подростки должны соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету до начала приема и на протяжении лечения розувастатином.

*Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Для детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией рекомендованная максимальная доза составляет 20 мг внутрь один раз в день.

Рекомендованная начальная доза составляет от 5 до 10 мг один раз в день, в зависимости от возраста, массы тела и предшествующего приема статинов. Титрование до максимальной дозы 20 мг один раз в день следует проводить в соответствии с индивидуальным ответом и переносимостью у пациентов детского возраста. Дети и подростки должны соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету до начала приема розувастатина и на протяжении лечения розувастатином.

Существует ограниченный опыт применения других доз розувастатина помимо 20 мг у данной популяции.

*Дети в возрасте младше 6 лет*

Исследование безопасности и эффективности у детей в возрасте младше 6 лет не проводилось, в связи с чем препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] не рекомендован для приема у детей младше 6 лет.

*Пожилые пациенты*

Не требуется коррекции дозы. Пациентам старше 70 лет рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

*Пациенты 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) - применение препарата в дозировке 40 мг противопоказано. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) - применение препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] противопоказано.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Не наблюдалось системного воздействия розувастатина у субъектов с баллами 7 и выше по шкале Чайлд-Пью. Однако наблюдалось повышенное системное воздействие у субъектов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью. Для этой группы пациентов должна проводиться оценка функции почек. Опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] противопоказан пациентам с заболеванием печени в активной стадии.

*Особые популяции. Этнические группы*

Повышенное системное воздействие наблюдалось у пациентов азиатского происхождения. Рекомендуемая начальная доза для пациентов азиатской расы составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана этой группе пациентов.

*Генетические полиморфизмы*

Пациенты, имеющие генотипы SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 c.421AA связаны с увеличением влияния розувастатина (СКМ) по сравнению с SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Пациентам с генотипами c.521CC или c.421AA рекомендуется принимать минимальную ежедневную дозу препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] 1 раз в день.

*Пациенты, предрасположенные к миопатии*

Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, предрасположенными к развитию миопатии. Рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг.

*Сопутствующее лечение*

Розувастатин представляет собой субстрат различных белков транспортеров (например, OATP1B1 и BCRP). Риск развития миопатии (включая рабдомиолиз) повышается при приеме препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] совместно с лекарственными препаратами, которые могут повысить содержание розувастатина в плазме крови вследствие взаимодействия с белками транспортеров (в т. ч. циклоспорин и ингибиторы протеазы, включая комбинации ритонавира и атазанавира, лопинавира и/или типанавира). По возможности, следует рассмотреть применение альтернативных препаратов или возможность временного прекращения терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]. В случаях, когда совместный прием этих лекарственных препаратов с препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] неизбежен, необходимо внимательно оценить пользу и риск такого совместного лечения и также корректировку дозировок.

***Метод и путь введения***

Внутрь, не разжевывать и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Может назначаться независимо от приема пищи.

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

У пациентов, получающих [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], могут наблюдаться более выраженные симптомы побочных эффектов.

*Лечение:* специфического лечения в случае передозировки препаратом не существует. В случае подозрения на передозировку следует начать симптоматическое лечение и поддерживающие мероприятия. Необходим контроль функции печени и уровня КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае**

Нежелательные явления при приеме препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в целом носят легкий и временный характер.

*Часто*

- головная боль, головокружение

*-* запор, тошнота, боль в области живота

- миалгии

- астенический синдром

- сахарный диабет

*Нечасто*

- зуд, сыпь, крапивница

*Редко*

- тромбоцитопения

- реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический

отек

- миопатия (включая миозит), рабдомиолиз, волчаночноподобный

синдром, разрыв мышц

- повышение уровня печеночных трансаминаз, панкреатит

*Очень редко*

- желтуха, гепатит

- полинейропатия

- потеря памяти

- гематурия

- гинекомастия

- артралгии

*Единичные случаи*

- интерстициальные заболевания легких

*Неуточненной частоты*

- депрессия

- периферийная полинейропатия

- расстройства сна (включая бессонницу и ночные кошмары)

- кашель, одышка

- диарея

- иммуноопосредованная некротизирующая миопатия

- синдром Стивенса-Джонсона, лекарственные реакции c эозинофилией и

системными симптомами

- половая дисфункция

- нарушения со стороны связочного аппарата, иногда осложненные

разрывом, иммуно-опосредованная некротическая миопатия

- периферические отеки

У пациентов, получавших [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], может выявляться протеинурия. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит дозозависимый характер.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

# **Дополнительные сведения**

# ***Состав лекарственного препарата***

# Одна таблетка содержит

*активное вещество* - розувастатин кальция 5 мг (в виде розувастатина кальция 5,2 мг)

*вспомогательные вещества:*[согласно НД РК]

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

[оПИСАНИЕ СОГЛАСНО нд рк]

### Форма выпуска и упаковка

[Описание упаковки согласно НД РК]

**Срок хранения**

[согласно НД РК]

## Не применять по истечении срока годности.

***Условия хранения***

[условия хранения согласно НД РК]

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

[Заполняется на национальном уровне]

**Держатель регистрационного удостоверения**

[Заполняется на национальном уровне]

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения)  по качеству лекарственных  средств  от потребителей и  ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

### [Заполняется на национальном уровне]