

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП 000799-300114

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РОЗУЛИП®

наименование лекарственного препарата

таблетки покрытые пленочной оболочкой

5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг

лекарственная форма, дозировка

ОАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия

наименование производителя, страна

Изменение № 5

Дата внесения Изменения « » 300114 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>ПОКАЗАНИЯ</p> <p>Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксену) 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.</p> <p>Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другим</p>	<p>ПОКАЗАНИЯ</p> <p>Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксену) 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.</p> <p>Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другим</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>методам лечения, направленным на снижение уровня липидов в крови (например, аферез ЛПНП), а также в случаях, когда эти методы недостаточно эффективны.</p>	<p>методам лечения, направленным на снижение концентрации липидов в крови (например, аферез ЛПНП), а также в случаях, когда эти методы недостаточно эффективны.</p>
<p>Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете.</p>	<p>Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете.</p>
<p>Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, в том числе, которым показана терапия для снижения уровня общего Хс и Хс-ЛПНП.</p>	<p>Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, в том числе, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП.</p>
<p>Профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляции) 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 (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП,</p>	<p>Профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляции) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия,</p>

Старая редакция	Новая редакция
курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).	низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

Директор по регистрации лекарственных средств
Представительства ОАО "Фармацевтический
завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва


Е.В. Творогова



ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РОЗУЛИП®

наименование лекарственного препарата

таблетки покрытые пленочной оболочкой

5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг

лекарственная форма, дозировка

ОАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия

наименование производителя, страна

Изменение № 4

Дата внесения Изменения « ___ » 23 09 13 20 ___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ПОКАЗАНИЯ Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксену) 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. Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другим	ПОКАЗАНИЯ Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксену) 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. Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другим

Старая редакция	Новая редакция
<p>методам лечения, направленным на снижение уровня липидов в крови (например, аферез ЛПНП), а также в случаях, когда эти методы недостаточно эффективны.</p> <p>Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете.</p> <p>Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, в том числе, которым показана терапия для снижения уровня общего Хс и Хс-ЛПНП.</p>	<p>методам лечения, направленным на снижение уровня липидов в крови (например, аферез ЛПНП), а также в случаях, когда эти методы недостаточно эффективны.</p> <p>Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете.</p> <p>Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, в том числе, которым показана терапия для снижения уровня общего Хс и Хс-ЛПНП.</p> <p>Профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляции) 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 (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП,</p>

Старая редакция	Новая редакция
	курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

Директор по регистрации лекарственных средств
Представительства ОАО "Фармацевтический
завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва



Е.В. Творогова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РОЗУЛИП®

наименование лекарственного препарата

таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг
лекарственная форма, дозировка

ОАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия

наименование производителя, страна

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «06» июня 2012 г.

Старая редакция	Новая редакция
Торговое название: РОЗУЛИП	Торговое название: РОЗУЛИП®

Директор по регистрации лекарственных средств
Представительства ОАО "Фармацевтический
завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва



Е.В. Творогова

МИНЗДРАВ РОССИИ
 № 000799-261212
 СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РОЗУЛИП

наименование лекарственного препарата

таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг

лекарственная форма, дозировка

ОАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения « ___ » 26 12 12 20 ___ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ОАО Фармацевтический завод ЭГИС 1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38 Венгрия 1165 Будапешт, ул. Бёкеньфёльди, 118-120, Венгрия Телефон: (36-1)803-5555 Факс: (36-1)803-5529 Представительство ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) г. Москва 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8, телефон: (495) 363-39-66</p>	<p>ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ОАО Фармацевтический завод ЭГИС 1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38 Венгрия 1165 Будапешт, ул. Бёкеньфёльди, 118-120, Венгрия 9900 Кёрменд, ул. Матяш кирай 65, Венгрия Телефон: (36-1)803-5555 Факс: (36-1)803-5529 Представительство ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) г. Москва 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8, телефон: (495) 363-39-66</p>

Директор по регистрации лекарственных средств
 Представительства ОАО "Фармацевтический
 завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва


 Е.В. Творогова



ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РОЗУЛИП

наименование лекарственного препарата

таблетки покрытые пленочной оболочкой

5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг

лекарственная форма, дозировка

ОАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « » 14 12 12 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>ПОКАЗАНИЯ</p> <p>Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксену, 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.</p> <p>Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия в качестве</p>	<p>ПОКАЗАНИЯ</p> <p>Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксену) 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.</p> <p>Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другим методам лечения, направленным на</p>

<p>дополнения к диете и другим методам лечения, направленным на снижение уровня липидов в крови (например, аферез ЛПНП), а также в случаях, когда эти методы недостаточно эффективны.</p> <p>Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете.</p> <p>Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, в том числе, которым показана терапия для снижения уровня общего Хс и Хс-ЛПНП.</p>	<p>снижение уровня липидов в крови (например, аферез ЛПНП), а также в случаях, когда эти методы недостаточно эффективны.</p> <p>Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете.</p> <p>Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, в том числе, которым показана терапия для снижения уровня общего Хс и Хс-ЛПНП.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Директор по регистрации лекарственных средств
Представительства ОАО "Фармацевтический
завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва



Е.В. Творогова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РОЗУЛИП

наименование лекарственного препарата

таблетки покрытые пленочной оболочкой5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг

лекарственная форма, дозировка

ОАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « ___ » 12 12 12 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Срок годности 2 года. Не использовать после истечения срока указанного на упаковке.</p>	<p>Срок годности 3 года. Не использовать после истечения срока указанного на упаковке.</p>

Директор по регистрации лекарственных средств
Представительства ОАО "Фармацевтический
завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва



Е.В. Творогова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**ИНСТРУКЦИЯ****по применению лекарственного препарата для медицинского применения
РОЗУЛИП****Регистрационный номер:** _____**Торговое название:** РОЗУЛИП**Международное непатентованное название:** розувастатин**Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой**Состав:****Действующее вещество:** каждая таблетка содержит 5 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг розувастатина (в форме, соответственно, 5,34 мг, 10,68 мг, 21,36 мг и 42,72 мг розувастатин цинка).**Вспомогательные вещества:** лудипресс 65,16/130,32/260,64/521,28 мг (лактозы моногидрат (93 %), повидон (3,5 %), кросповидон (3,5 %)), кросповидон 3,75/7,5/15/30 мг, магния стеарат 0,75/1,5/3/6 мг; оболочка: опадрай II белый 85F 18422 1,9/3,8/7,5/15 мг (поливиниловый спирт (40 %), титана диоксид (25 %), макрогол 3350 (20,2 %), тальк (14,8 %)).**Описание:****Таблетки 5 мг:** Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой E на одной стороне таблетки и номера 591 на другой стороне таблетки, без или почти без запаха.**Таблетки 10 мг:** Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой E на одной стороне таблетки и номера 592 на другой стороне таблетки, без или почти без запаха.**Таблетки 20 мг:** Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой E и номера 593 на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.**Таблетки 40 мг:** Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой E и номера 594 на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.**Фармакотерапевтическая группа:** гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор.**Код АТХ:** C10A A07.**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*****Фармакодинамика*****Механизм действия**

Розувастатин – это селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, катализирующего преобразование 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А в мевалонат, который является предшественником холестерина (Хс). Розувастатин увеличивает количество рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток печени, за счет чего усиливается поглощение и катаболизм ЛПНП, а также подавляется синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени. В результате снижается общее количество частиц ЛПОНП и ЛПНП.

Фармакодинамические эффекты

Снижает повышенную концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (Хс-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов, а также повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП). Кроме того, розувастатин снижает концентрацию аполипопротеина В (АпоВ), холестерина неЛПВП (Хс-неЛПВП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (Хс-ЛПОНП), триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности (ТГ-ЛПОНП) и увеличивает содержание аполипопротеина А-I (АпоА-I).

Также розувастатин снижает соотношение Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП, общий холестерин/Хс-ЛПВП, Хс-нелПВП/Хс-ЛПВП и АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект препарата проявляется в течение одной недели после начала лечения. За 2 недели терапии эффективность достигает уровня, который составляет 90 % от максимально возможного. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме.

Безопасность и эффективность розувастатина в детской популяции не доказаны. Для этой категории пациентов опыт применения препарата ограничивается небольшим количеством пациентов (возрастом 8 лет и старше) с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией.

Фармакокинетика

Всасывание. Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность препарата составляет около 20 %.

Распределение. Розувастатин интенсивно поглощается печенью, где происходит основной синтез холестерина и выведение Хс-ЛПНП. Объем распределения розувастатина достигает 134 л.

Приблизительно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином.

Метаболизм. Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %) в печени. Является непрофильным субстратом для изоферментов системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

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

Выведение. Приблизительно 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник.

Приблизительно 5 % дозы препарата выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения препарата из плазмы крови составляет приблизительно 19 ч и не меняется при увеличении дозы препарата. Плазменный клиренс розувастатина достигает в среднем 50 л/ч (коэффициент вариации – 21,7 %).

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, в процесс “печеночного” захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Системная биодоступность розувастатина увеличивается пропорционально дозе. При применении препарата несколько раз в сутки фармакокинетические параметры не изменяются.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

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

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и C_{max} розувастатина в плазме крови у пациентов азиатской национальности (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев), по сравнению с представителями европеоидной расы; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европейцев и представителей негроидной расы.

У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-дисметила существенно не меняется.

У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина КК менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметила 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.

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличения $T_{1/2}$ розувастатина (пациенты с баллом 7 и ниже по шкале Чайльд-Пью). У 2 пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайльд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайльд-Пью отсутствует.

ПОКАЗАНИЯ

Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксену, 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.

Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другим методам лечения, направленным на снижение уровня липидов в крови (например, аферез ЛПНП), а также в случаях, когда эти методы недостаточно эффективны.

Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете.

Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, в том числе, которым показана терапия для снижения уровня общего Хс и Хс-ЛПНП.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для таблеток 10 мг и 20 мг

- повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам 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 (ВГН));
- тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- беременность, период лактации, а также отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией;
- предрасположенность к развитию миотоксических осложнений;
- детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных эффективность и безопасность не установлены, см. раздел «Особые указания»);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

Для таблеток 40 мг

- повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам 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 ВГН), опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует;
- одновременный прием циклоспорина;
- наличие факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза: почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин); гипотиреоз; личный или семейный анамнез мышечных заболеваний; миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; пациенты азиатской расы;
- беременность, период лактации, а также отсутствие адекватных методов контрацепции женщинам с сохранной репродуктивной функцией;
- детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных эффективность и безопасность не установлены, см. раздел «Особые указания»);

- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью применять препарат в форме **таблеток 10 и 20 мг** при наличии риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; при чрезмерном употреблении алкоголя; у пациентов в старше 65 лет; состояниях, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; у пациентов азиатской расы; одновременно с фибратами; при заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах, травмах; при тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях или неконтролируемых судорожных припадках.

С осторожностью применять препарат в форме **таблеток 40 мг** у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); в возрасте старше 65 лет; при заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах, травмах, тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях или неконтролируемых судорожных припадках.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Розулип противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания). При диагностировании беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции. Поскольку Хс и продукты его биосинтеза важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата.

Данные о выделении розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, не разжевывая и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат Розулип можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи.

Перед тем как начинать лечение препаратом Розулип, пациенту необходимо назначить стандартную диету с низким содержанием холестерина. Пациент должен соблюдать диету в течение всего курса терапии. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым уровням липидов.

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

После приема в течение 4 недель дозы, превышающей рекомендуемую начальную, последующее ее повышение до 40 мг можно проводить 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 в дозе 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением специалиста. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

Для лечения пациентов старше 65 лет рекомендуемая начальная доза 5 мг. Необходимость в других изменениях дозы препарата, связанных с возрастом пациентов, отсутствует.

Пациентам с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Пациентам с умеренными нарушениями функции почек (КК менее 60 мл/мин) рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Доза 40 мг противопоказана пациентам с умеренными нарушениями функции почек. При тяжелой почечной недостаточности препарат Розулип противопоказан в любых дозах (см. раздел «Противопоказания»).

При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов азиатской расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам азиатской расы (см. раздел «Противопоказания»).

При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов, предрасположенных к миопатии, рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. раздел «Противопоказания»).

После 2-4 недель терапии и/или при повышении дозы препарата Розулип необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости требуется коррекция дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

На фоне терапии розувастатином регистрировались преимущественно легкие и преходящие нежелательные явления. Аналогично другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, частота нежелательных реакций, связанных с терапией розувастатином, характеризуется зависимостью от дозы.

Классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты возникновения: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неуточненная частота (невозможно определить исходя из доступных данных).

Со стороны иммунной системы: редко - реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение; очень редко - полинейропатия, потеря памяти.

Со стороны пищеварительной системы: часто - запор, тошнота, боль в животе; нечасто – незначительное, бессимптомное, транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз; редко - панкреатит; неуточненная частота - диарея; очень редко - желтуха, гепатит.

Со стороны кожи и подкожных структур: нечасто - кожный зуд, сыпь и крапивница; неуточненная частота - синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - миалгия; редко - миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее. Дозозависимое повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) наблюдается у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения концентрации КФК более чем в 5 раз выше ВГН терапию следует приостановить. Очень редко - артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы: протеинурия (менее 1 % пациентов, получающих дозу 10-20 мг и около 3 % пациентов, получающих дозу 40 мг). В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. Очень редко - гематурия.

Со стороны органов дыхания: частота неизвестна - кашель, одышка.

Со стороны лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфазы.

Прочие: часто - астенический синдром; возможны нарушения функции щитовидной железы.

Следующие нежелательные явления были зарегистрированы на фоне терапии некоторыми статинами: нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения; нарушения половой функции; депрессия; очень редкие случаи интерстициального заболевания легких, которые в основном регистрировались при долговременной терапии статинами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Лечение: специфического антидота нет. Рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и уровня КФК в сыворотке крови. Эффективность гемодиализа маловероятна.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Циклоспорин. При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев. Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз, плазменная концентрация циклоспорина при этом не меняется.

Антагонисты витамина К. Начало терапии розувастатином или повышение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению протромбинового времени и международного нормализованного отношения (МНО). Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Гемфиброзил и гиполипидемические средства.

Совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} в плазме крови и AUC розувастатина. Возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, другие фибраты и никотиновая кислота в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно, в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при использовании в качестве монотерапии. При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Терапия розувастатином в дозе 40 мг противопоказана при сопутствующем применении фибратов.

Эзетимиб. Одновременное применение препарата Розулип и эзетимиба не сопровождалось изменением AUC и C_{max} обоих лекарственных препаратов. Тем не менее, между розувастатином и эзетимибом нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие с развитием побочных эффектов.

Ингибиторы протеаз. Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеаз может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеаз (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению AUC₍₀₋₂₄₎ и C_{max} розувастатина, соответственно. Поэтому не рекомендуется одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеаз при лечении пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Антациды. Одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если суспензия антацидов применяется 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 %, вероятно, в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Пероральные контрацептивы/ гормонозаместительная терапия (ГЗТ). Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 % и 34 % соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов на фоне применения Розулипа. Фармакокинетические данные по одновременному применению Розулипа и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при использовании этого

сочетания. Однако подобная комбинация широко использовалась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные препараты. Не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Изоферменты цитохрома P450. Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28 % (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с системой цитохрома P450.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении препарата Розулип в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели функции почек.

При применении препарата Розулип во всех дозах, особенно более 20 мг, сообщалось о развитии миалгии, миопатии и в редких случаях рабдомиолиза.

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше ВГН), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает повышенную активность КФК (в 5 раз выше ВГН).

При назначении препарата Розулип (также как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы) у пациентов с имеющимися факторами риска рабдомиолиза необходимо рассмотреть соотношение ожидаемой пользы и потенциального риска и проводить клиническое наблюдение.

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. Терапию следует прекратить, если активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК в 5 раз меньше по сравнению с ВГН). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении Розулипа или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом.

Рутинный мониторинг активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Не отмечено признаков увеличения токсического воздействия на скелетную мускулатуру при применении препарата Розулип в составе комбинированной терапии. 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 в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), азольные противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск возникновения миопатии при одновременном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное назначение препарата Розулип и гемфиброзила. Следует тщательно взвесить соотношение ожидаемой пользы и потенциального риска при совместном применении препарата Розулип и фибратов или никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки).

Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розулип необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Рекомендуется проводить определение активности трансаминаз до начала терапии и через 3 мес после начала терапии. Прием препарата Розулип следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапию основных заболеваний следует проводить до начала лечения препаратом Розулип.

Клинический опыт и данные по применению препарата у пациентов с нарушениями функции печени, соответствующими более 9 баллам по шкале Чайлд-Пью, отсутствуют.

Очень редкие случаи интерстициального заболевания легких регистрировались у больных, получавших некоторые препараты из группы статинов. Как правило, эти случаи наблюдались при длительной терапии статинами. Интерстициальное заболевание легких проявляется одышкой, непродуктивным кашлем и ухудшением общего состояния (повышенная утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). Если заподозрено интерстициальное заболевание легких, терапию статинами следует прекратить.

Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют, что у пациентов азиатской расы биодоступность розувастатина выше, чем у европейцев.

Этот препарат не должны принимать пациенты с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции, так как препарат содержит лактозу.

Использование в педиатрии

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Опыт применения препарата в педиатрической практике ограничен небольшим количеством детей (от 8 лет и старше) семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. В настоящее время не рекомендуется применять Розулип у детей.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациенты должны соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, требующей повышенной концентрацией внимания и быстроты психомоторной реакции, так как во время терапии может возникать головокружение.

ФОРМА ВЫПУСКА

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

По 7 таблеток в блистере из комбинированной пленки «cold» (полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ)/алюминиевой фольги. 2, 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года. Не использовать после истечения срока указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить препарат в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ОАО Фармацевтический завод ЭГИС
1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38 Венгрия
1165 Будапешт, ул. Бёкенфельди, 118-120, Венгрия
Телефон: (36-1)803-5555 Факс: (36-1)803-5529

Представительство ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) г. Москва
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8, телефон: (495) 363-39-66

Представитель фирмы



Е.В. Творогова