

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

фармакодинамика. Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего ГМГ-КоА в мевалонат, предшественник ХС. Основным местом действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез ХС и катаболизм ЛПНП.

Розувастатин увеличивает число печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что, в свою очередь, приводит к ингибированию синтеза ЛПОНП, уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенное содержание ХС ЛПНП, общего ХС и ТГ, повышает содержание ХС ЛПВП. Он уменьшает количество аполипопротеина В (АпоВ), ХС-нелПВП, ХС ЛПОНП, ТГ ЛПОНП и повышает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I), снижает соотношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, общий ХС/ХС ЛПВП и ХС-нелПВП/ХС ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект появляется в течение 1 нед после начала терапии розувастатином, через 2 нед лечения эффект достигает 90% максимально возможного. Максимальный эффект, как правило, достигается через 4 нед и после этого продолжается постоянно.

Клиническая эффективность. Розувастатин эффективен для взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с/без гипертриглицеридемии независимо от расы, пола или возраста, в том числе для лиц с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа (средний исходный уровень ХС ЛПНП составляет около 4,8 ммоль/л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг уровень ХС ЛПНП достигает значений <3 ммоль/л.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания ТГ и с никотиновой кислотой в отношении содержания ХС ЛПВП.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение. C_{\max} розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Биодоступность составляет $\approx 20\%$. Розувастатин накапливается в печени. Объем его распределения составляет ≈ 134 л. Около 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм. Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму ($\approx 10\%$). Исследования метаболизма *in vitro* с использованием гепатоцитов человека свидетельствуют, что розувастатин является слабым субстратом для метаболизма на основе ферментов цитохрома P450. Основным задействованным изоферментом является CYP 2C9, несколько меньшую роль играют 2C19, 3A4 и 2D6. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметил и лактоновые метаболиты. N-десметил на $\approx 50\%$ менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. На розувастатин приходится более 90% активности циркулирующего ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Выведение. Около 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде с калом. Другая часть выводится с мочой. $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет ≈ 19 ч. $T_{1/2}$ не изменяется при повышении дозы. Средний клиренс составляет ≈ 50 л/ч, в процессе печеночного захвата розувастатина участвует мембранный транспортер OATP-C, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность. Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. При приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры не изменяются.

Особые популяции больных

Возраст и пол. Отсутствует клинически значимое влияние возраста и пола на фармакокинетику розувастатина у взрослых. Фармакокинетика розувастатина у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией была подобна таковой у взрослых добровольцев.

Этнические группы. Известно, что в исследованиях фармакокинетики выявили, что у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) медианные значения AUC и C_{max} примерно в 2 раза выше, чем у европейцев; у индейцев медианные значения AUC и C_{max} повышены примерно в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ разных этнических групп не установил клинически значимых различий в фармакокинетики среди представителей европеоидной и негроидной рас.

Больные с почечной недостаточностью. У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек уровень концентрации розувастатина и N-десметила в плазме крови существенно не изменяется. У лиц с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметила в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови пациентов, находящихся на гемодиализе, была на $\approx 50\%$ выше, чем у здоровых добровольцев.

Больные с печеночной недостаточностью. У лиц с различными стадиями печеночной недостаточности с баллом ≤ 7 по шкале Чайлд — Пью не выявлено увеличения $T_{1/2}$ розувастатина. Однако у пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд — Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$ по крайней мере в 2 раза по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с более низкими показателями по шкале Чайлд — Пью. Опыта применения розувастатина у пациентов с баллом >9 по шкале Чайлд — Пью нет.

Генетический полиморфизм. Распределение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатина, происходит с участием транспортных белков OATP1B1 и BCRP. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) существует риск повышенной экспозиции розувастатина. При отдельных формах полиморфизма SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA экспозиция розувастатина (AUC) повышена по сравнению с генотипами SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Специальное генотипирование в клинической практике не предусмотрено, но пациентам с таким полиморфизмом рекомендуется применять розувастатин в низкой дозе.

Дети. Фармакокинетические параметры у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет полностью не определены. Известно, что небольшое исследование фармакокинетики розувастатина (в форме таблеток) с участием пациентов детского возраста показало, что экспозиция препарата у детей подобна экспозиции у взрослых пациентов. Также результаты свидетельствуют, что значительных пропорциональных дозе отклонений не ожидается.

ПОКАЗАНИЯ

лечение при гиперхолестеринемии. Взрослые и дети в возрасте от 10 лет. Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, в том числе гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия) или смешанная дислипидемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда соблюдение диеты и применение других немедикаментозных средств (таких как физические упражнения, уменьшение массы тела) недостаточны.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другим гиполипидемическим средствам лечения (например афереза ЛПНП) или в случаях, когда такие виды лечения неуместны.

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений. Предотвращение значительных сердечно-сосудистых нарушений у пациентов, у которых, по оценкам, высокий риск первого случая сердечно-сосудистого нарушения, как дополнение к коррекции других факторов риска.

ПРИМЕНЕНИЕ

до начала лечения пациенту следует назначить стандартную холестеринснижающую диету, которой необходимо придерживаться и в течение лечения. Дозу требуется подбирать индивидуально, в зависимости от целей терапии и эффективности лечения, принимая во внимание текущие рекомендации.

Кливас можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку не следует разжевывать, но можно делить. Запивать водой.

Лечение гиперхолестеринемии. Рекомендуемая начальная доза составляет 5 или 10 мг перорально 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не применявших статины, так и для лиц, которые до этого применяли другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать индивидуальный уровень содержания ХС у пациентов и возможный сердечно-сосудистый риск, а также потенциальный риск развития побочных реакций (см. дальше). При необходимости через 4 нед дозу можно повысить. В связи с тем что при применении дозы 40 мг побочные реакции возникают чаще, чем при более низких дозах, титровать дозу до максимального уровня 40 мг следует лишь пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском (в частности лицам с семейной гиперхолестеринемией), у которых не удалось достичь желаемого результата при дозе 20 мг и которые должны находиться под регулярным наблюдением. В начале применения дозы 40 мг рекомендуется наблюдение специалиста.

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений. В ходе исследования снижения риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы суточная доза препарата составляла 20 мг. Пациентам с гиперхолестеринемией необходимо проводить стандартное определение уровня липидов и придерживаться рекомендаций относительно дозирования при лечении гиперхолестеринемии.

Применение у пациентов пожилого возраста. Рекомендуемая начальная доза для пациентов в возрасте старше 70 лет составляет 5 мг. Другая коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется.

Дозирование для пациентов с нарушением функции почек. Для пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек нет необходимости в коррекции дозы. Рекомендуемая начальная доза для пациентов с нарушением функции почек умеренной тяжести (клиренс креатинина <60 мл/мин) составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана пациентам с нарушением функции почек умеренной тяжести. Лицам с тяжелым нарушением функции почек применение Кливаса противопоказано в любых дозах.

Дозирование для пациентов с нарушением функции печени. Не отмечено увеличения системной экспозиции розувастатина у пациентов с печеночной недостаточностью 7 баллов по шкале Чайлд — Пью. Однако увеличение системной экспозиции отмечено у лиц, состояние которых оценивалось в 8 и 9 баллов по шкале Чайлд — Пью. У таких пациентов следует проводить оценку функции почек. Опыта применения препарата у пациентов с 9 баллами по шкале Чайлд — Пью нет. Кливас противопоказан лицам с заболеваниями печени в активной стадии.

Раса. У пациентов монголоидной расы отмечали увеличение системной экспозиции розувастатина. Рекомендуемая начальная доза для таких пациентов составляет 5 мг. Применение дозы 40 мг противопоказано. Максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Дозирование для пациентов со склонностью к развитию миопатии. Рекомендуемая начальная доза для пациентов с предрасположенностью к развитию миопатии составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана некоторым из таких пациентов. Максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Генетический полиморфизм. Определенные типы генетического полиморфизма могут приводить к повышению экспозиции розувастатина. Пациентам с известным наличием таких типов полиморфизма рекомендуется применять препарат в низкой дозе.

Одновременное применение. Розувастатин является субстратом различных транспортных белков (например OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (в том числе рабдомиолиза) возрастает при одновременном применении розувастатина с определенными лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию розувастатина в плазме крови вследствие взаимодействия с этими транспортными белками (например циклоспорином и определенными ингибиторами протеаз, в том числе комбинациями ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром (см. разделы ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ)). По возможности следует рассмотреть применение альтернативных лекарственных средств и в случае необходимости — временно прекратить терапию препаратом Кливас. Если сопутствующего применения этих лекарственных средств с Кливасом избежать невозможно, следует тщательно взвесить соотношение польза/риск от сопутствующего применения и соответствующим образом откорректировать дозу препарата (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

гиперчувствительность к розувастатину или любому вспомогательному веществу; заболевания печени в активной фазе, в том числе стойкое повышение уровня трансаминаз в плазме крови неизвестной этиологии и любое повышение уровня трансаминазы в >3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин); миопатия; одновременное применение циклоспорина; период беременности и кормления грудью; женщинам репродуктивного возраста необходимо применять адекватные средства контрацепции.

Доза 40 мг противопоказана пациентам с факторами, способствующими развитию миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся: нарушения функции почек умеренной тяжести (клиренс креатинина <60 мл/мин); гипотиреоз; наличие в личном или семейном анамнезе наследственных заболеваний мышц; наличие в анамнезе миотоксичности, вызванной другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; злоупотребление алкоголем; ситуации, которые могут приводить к повышению уровня препарата в плазме крови; принадлежность пациентов к монголоидной расе; сопутствующее применение фибратов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

побочные реакции, отмечаемые при применении Кливаса, обычно легкие и транзиторные. Побочные реакции представлены ниже в соответствии с частотой возникновения: часто ($>1/100$, $<1/10$); нечасто ($>1/1000$, $<1/100$); редко ($>1/10\ 000$, $<1/1000$); очень редко ($<1/10\ 000$); частота неизвестна (невозможно установить по имеющимся данным).

Со стороны системы крови и лимфатической системы: редко — тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: редко — реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек.

Эндокринные нарушения: часто — сахарный диабет¹.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение; очень редко — полинейропатия, потеря памяти; частота неизвестна — периферическая полинейропатия, нарушения сна, в том числе бессонница и ночные кошмары.

Психические расстройства: частота неизвестна — депрессия.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: частота неизвестна — кашель, одышка.

Со стороны пищеварительной системы: часто — запор, тошнота, боль в животе; редко — панкреатит; частота неизвестна — диарея.

Со стороны гепатобилиарной системы: редко — повышение уровня печеночных трансаминаз; очень редко — желтуха, гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто — зуд, сыпь, крапивница; частота неизвестна — синдром Стивенса — Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — миалгия; редко — миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз; очень редко — артралгия; частота неизвестна — нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывами, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Со стороны почек: очень редко — гематурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень редко — гинекомастия.

Общее состояние: часто — астения; частота неизвестна — отек.

¹Частота зависит от наличия факторов риска (уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², повышенные уровни ТГ, АГ в анамнезе).

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота нежелательных реакций зависит от дозы.

Влияние на почки. У пациентов, применявших Кливас, отмечены случаи протеинурии, преимущественно канальцевого происхождения (определенной тест-полоской). Изменения количества белка в моче от отсутствия или следовых количеств до (++) или больше отмечают спустя некоторое время у <1% пациентов, применявших розувастатин в дозе 10 и 20 мг, и приблизительно у 3% пациентов при применении дозы 40 мг. Незначительное увеличение количества случаев повышения белка в моче от отсутствия или следов до (+) наблюдалось при применении дозы 20 мг. В большинстве случаев выраженность протеинурии уменьшалась или исчезала спонтанно при продолжении применения розувастатина. Пересмотр данных клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений в настоящее время не дал возможности выявить причинную связь между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

Гематурию отмечали у пациентов, применявших розувастатин, и данные клинических исследований свидетельствуют о ее низкой частоте.

Влияние на скелетные мышцы. Изменения со стороны скелетных мышц, такие как миалгия, миопатия (включая миозит) и редко — рабдомиолиз, с ОПН или без, отмечены при применении розувастатина в любых дозах, а особенно при применении доз >20 мг. У пациентов, принимавших розувастатин, отмечено дозозависимое повышение уровня КФК, которое в большинстве случаев было легким, асимптомным и временным. Если уровень КФК повышен (>5 относительно ВГН), лечение следует прекратить.

Влияние на печень. Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин, отмечено дозозависимое повышение уровня трансаминаз; в большинстве случаев явление было легким, асимптомным и временным. При применении розувастатина также отмечается повышение уровней HbA1c.

При применении некоторых статинов сообщалось о таких побочных явлениях: расстройства половой функции; отдельные случаи интерстициального заболевания легких, особенно в случае длительной терапии (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

Частота случаев рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и печени (преимущественно повышенный уровень трансаминаз) была выше при применении дозы 40 мг.

В процессе клинического применения розувастатина идентифицировано такую нежелательную реакцию, как летальная и нелетальная печеночная недостаточность. Поскольку об этой реакции сообщалось спонтанно из популяции неопределенного количества, невозможно достоверно оценить ее частоту или установить наличие причинно-следственной связи с применением розувастатина.

Изредка при клиническом применении сообщалось о нарушении когнитивных функций (например ухудшение памяти, забывчивость, амнезия, спутанность сознания), которые ассоциируются с применением статинов. О таких когнитивных проблемах сообщалось в связи со всеми статинами. Явления, о которых говорится в сообщениях, обычно имеют легкий характер и проходят после отмены статинов, а также имеют разное время до появления симптомов (от 1 дня до лет) и до их исчезновения (медиана — 3 нед).

Дети. Повышение уровня КФК >10 раз выше ВГН и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще у детей по сравнению со взрослыми (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ). Однако профиль безопасности розувастатина у детей подобен таковому у взрослых.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

влияние на почки. У пациентов, получавших розувастатин в высоких дозах, особенно 40 мг, отмечались случаи протеинурии (определенной тест-полоской), преимущественно канальцевого происхождения и в большинстве случаев временной или непродолжительной. Протеинурия не свидетельствовала об остром или прогрессирующем заболевании почек. Нежелательные явления со стороны почек отмечали чаще при применении дозы 40 мг. У пациентов, применяющих препарат в дозе 40 мг, функцию почек следует регулярно контролировать.

Влияние на скелетные мышцы. Поражения скелетных мышц, например миалгия, миопатия и редко — рабдомиолиз, отмечали у пациентов при применении розувастатина в любых дозах, а особенно при дозе >20 мг. При применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы очень редко сообщалось о случаях развития рабдомиолиза. Нельзя исключать возможности фармакодинамического взаимодействия, а потому такую комбинацию следует применять с осторожностью.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, рабдомиолиз, связанный с применением розувастатина, развивался чаще при применении в дозе 40 мг.

Определение уровня КФК. Уровень КФК не следует измерять после значительных физических нагрузок или при наличии других альтернативных причин повышения уровня КФК, что может мешать интерпретации результатов. Если начальный уровень КФК существенно повышен (>5 ВГН), в течение 5–7 дней следует провести дополнительный подтверждающий анализ. Если результат повторного анализа подтверждает исходный уровень >5 ВГН, начинать лечение не следует.

Перед лечением. Кливас, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, которые способствуют развитию миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся: нарушение функции почек; гипотиреоз; наличие в личном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний; наличие в анамнезе миотоксичности, вызванной другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или фибратами; злоупотребление алкоголем; возраст >70 лет; ситуации, которые могут приводить к повышению уровня препарата в плазме крови; одновременное применение фибратов. У таких пациентов необходимо оценить соотношение риск/польза при применении препарата; также рекомендован клинический мониторинг. Не следует начинать лечение в случае значительно повышенного начального уровня КФК (>5 ВГН).

В период лечения. Пациентов требуется предупредить о необходимости немедленно сообщать о мышечной боли неясного генеза, мышечной слабости или судорогах, особенно если они сопровождаются недомоганием или повышением температуры тела. У таких пациентов требуется определить уровень КФК. Необходимо прекратить лечение, если уровень КФК значительно повышен (>5 ВГН) или если мышечные симптомы тяжелые и приводят к дискомфорту в повседневной жизни (даже если уровень КФК \leq 5 ВГН). Если симптомы проходят и уровень КФК возвращается к норме, Кливас или альтернативный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы можно попробовать применить опять, но в минимальных дозах и под тщательным наблюдением. Регулярный контроль уровня КФК у пациентов без вышеуказанных симптомов не нужен.

Очень редко сообщалось о случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином. Клиническими проявлениями ИОНМ являются слабость проксимальных мышц и повышение уровня КФК в плазме крови, которые сохраняются даже после отмены статинов.

В ходе клинических исследований у небольшого количества пациентов, применявших розувастатин и сопутствующие препараты, усиленного влияния на скелетные мышцы не отмечалось. Однако повышенная частота случаев миозита и миопатии наблюдалась у пациентов, применяющих другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы с производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Кливас не рекомендуется применять в комбинации с гемфиброзилом. Благоприятное влияние последующих изменений уровня липидов при одновременном применении Кливаса с фибратами или ниацином следует сравнить с потенциальным риском при применении такой комбинации. Одновременное применение препарата Кливас в дозе 40 мг и фибратов противопоказано (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ и ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ).

Кливас не следует применять у пациентов с острыми, серьезными состояниями, которые способствуют развитию миопатии или повышают риск развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (такими как сепсис, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемые судороги).

Влияние на печень. Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, Кливас следует с осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и/или имеющих заболевание печени в анамнезе. Биохимические показатели функции печени рекомендуют контролировать перед началом применения препарата и через 3 мес лечения. Если уровень трансаминаз в плазме крови в >3 раза превышает ВГН, применение Кливаса следует прекратить или снизить дозу. О серьезных нарушениях функции печени (преимущественно повышение уровня печеночных трансаминаз) в постмаркетинговый период сообщалось чаще при применении дозы 40 мг.

У пациентов со вторичной гиперхолестеринемией, вызванной гипотиреозом или нефротическим синдромом, сначала следует провести лечение основного заболевания, а затем начинать применение Кливаса.

В клинической практике редко сообщалось о летальных или нелетальных случаях печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, в том числе розувастатин. Если на фоне лечения розувастатином развивается серьезное поражение печени с клинической симптоматикой и/или гипербилирубинемией или желтухой, немедленно требуется прекратить прием препарата. Если другие причины не выявлены, не следует возобновлять лечение препаратом.

Раса. В ходе исследований фармакокинетики отмечено увеличение системной экспозиции у пациентов монголоидной расы по сравнению с европейцами приблизительно в 2 раза. Для таких пациентов необходима коррекция дозы препарата Кливас (см. ПРИМЕНЕНИЕ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ). Для пациентов монголоидной расы начальная доза Кливаса должна составлять 5 мг. Повышенная концентрация розувастатина в плазме крови отмечена у пациентов монголоидной расы (см. Фармакокинетика). Следует принять во внимание повышенную системную экспозицию при лечении пациентов монголоидной расы, у которых гиперхолестеринемия не контролируется адекватно дозами до 20 мг.

Ингибиторы протеаз. Повышенная системная экспозиция розувастатина наблюдалась у лиц, принимавших розувастатин одновременно с различными ингибиторами протеазы в сочетании с ритонавиром. Следует обдумать как пользу от снижения уровня липидов с помощью препарата Кливас у пациентов с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы Кливаса у пациентов, получающих ингибиторы протеаз. Одновременное применение препарата с ингибиторами протеаз не рекомендуется, если доза Кливаса не скорректирована (см. ПРИМЕНЕНИЕ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ).

Интерстициальное заболевание легких. При применении некоторых статинов, особенно при длительном лечении, сообщалось о случаях интерстициального заболевания легких (см. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ). Если подозревается, что у пациента развилось интерстициальное заболевание легких (диспноэ, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (утомляемость, уменьшение массы тела и лихорадка)), применение статинов следует прекратить.

Сахарный диабет. Некоторые факты свидетельствуют, что статины повышают уровень глюкозы в крови и у отдельных пациентов с высоким риском развития сахарного диабета в будущем, могут вызывать гипергликемию такого уровня, при котором необходимо надлежащее лечение сахарного диабета. Эту угрозу, однако, превышает снижение риска сосудистых нарушений при применении статинов, и поэтому она не должна быть основанием для прекращения терапии статинами. У пациентов группы риска (уровень глюкозы натощак 5,6–6,0 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышенный уровень ТГ, АГ) следует установить как клинический, так и биохимический контроль в соответствии с национальными руководствами.

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина наблюдался рост HbA1c и уровня глюкозы в плазме крови.

В некоторых случаях эти показатели могут превышать предельное значение для диагностики сахарного диабета, прежде всего у пациентов с высоким риском развития сахарного диабета.

Известно, что розувастатин в монотерапии не вызывает снижения базовой концентрации кортизола в плазме крови и не влияет на резерв надпочечников. Необходима осторожность при одновременном применении препарата Кливас и других лекарственных средств, способных

снижать уровень или активность эндогенных стероидных гормонов, например кетоконазола, спиронолактона и циметидина.

Применение в период беременности и кормления грудью. Кливас противопоказан в период беременности и кормления грудью. Женщинам репродуктивного возраста во время приема Кливаса следует применять адекватные средства контрацепции.

Поскольку ХС и другие продукты биосинтеза ХС важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает возможную пользу от применения препарата в период беременности. Если беременность наступила во время применения препарата, лечение должно быть немедленно прекращено.

Поскольку другое лекарственное средство этого класса попадает в грудное молоко и с учетом того, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут вызывать серьезные побочные реакции у младенцев, женщинам, нуждающимся в лечении препаратом Кливас, следует рекомендовать воздержаться от кормления грудью. Данных о проникновении препарата в грудное молоко нет.

Дети. Оценка линейного роста (рост), массы тела, ИМТ и вторичных характеристик полового созревания по Таннеру в возрасте от 10 до 17 лет у детей, применявших розувастатин, ограничена периодом продолжительностью 1 год. За указанный период исследуемого лечения никакого влияния на рост, массу тела, ИМТ или половое созревание не выявлено. Опыт клинических исследований применения препарата у детей ограничен, и долговременные эффекты применения розувастатина (>1 год) на половое созревание неизвестны.

У детей, принимавших розувастатин, повышение уровня КФК > 10 раз выше ВГН, симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще по сравнению с таковыми у взрослых (см. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ).

Применение препарата у детей должен проводить только специалист. Применяют у детей в возрасте от 10 до 17 лет (мальчики на стадии развития II и выше по Таннеру и девушки, у которых менструации начались менее года назад).

Начальная суточная доза для детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 5 мг. Препарат обычно принимают перорально в дозе от 5 до 20 мг 1 раз в сутки. Повышать дозу необходимо в соответствии с индивидуальным ответом ребенка на лечение и переносимостью препарата, следуя рекомендациям по лечению детей. Перед началом терапии розувастатином детям следует назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которую пациенты должны соблюдать и во время лечения. Безопасность и эффективность лекарственного средства в дозах более 20 мг в этой популяции не исследовались.

Дети в возрасте до 10 лет. Опыт лечения детей в возрасте до 10 лет ограничен. Поэтому розувастатин не рекомендуется применять детям в возрасте до 10 лет.

Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами. Исследований влияния розувастатина на способность к управлению транспортными средствами и работе с другими механизмами не проводили. Однако, учитывая фармакодинамические свойства, маловероятно, что розувастатин будет влиять на такую способность. При управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами следует учитывать возможность головокружения в период лечения препаратом Кливас.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

влияние сопутствующих препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков. Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в том числе печеночного транспортера захвата OATP1B1 и эффлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение препарата Кливас с лекарственными средствами, угнетающими эти транспортные белки, может приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови и увеличению риска миопатии (см. ПРИМЕНЕНИЕ, ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

Циклоспорин. При одновременном применении розувастатина и циклоспорина значение AUC розувастатина было в среднем в 7 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Кливас противопоказан пациентам, одновременно применяющим циклоспорин (см. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ).

Одновременное применение не влияло на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты. Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводило к 2-кратному повышению C_{max} и AUC розувастатина. Исходя из данных специальных исследований взаимодействия, значительного фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом не ожидается, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в гиполипидемических дозах (≥ 1 г/сут) повышают риск развития миопатии при сочетанном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно, в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при использовании отдельно. Доза Кливаса 40 мг противопоказана при одновременном применении фибратов. Лечение Кливасом в таких случаях следует также начинать с дозы 5 мг.

Эзетимиб. Одновременное применение розувастатина и эзетимиба у пациентов с гиперхолестеринемией приводило к увеличению AUC розувастатина в 1,2 раза. Фармакодинамическое взаимодействие между Кливасом и эзетимибом, которое может привести к побочным эффектам, исключить нельзя.

Ингибиторы протеазы. Несмотря на то что точный механизм взаимодействия неизвестен, сочетанное применение ингибиторов протеаз может приводить к значительному повышению экспозиции розувастатина. Известно, что в ходе фармакологического исследования одновременное применение розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг), у здоровых добровольцев ассоциировалось с примерно двукратным и пятикратным увеличением показателей равновесного AUC₀₋₂₄ и C_{max} для розувастатина соответственно.

Одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного лекарственного средства, содержащего два ингибитора протеазы атазанавир/ритонавир (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира), сопровождалось повышением AUC и C_{max} розувастатина примерно в 3 и 7 раз соответственно. Одновременное применение препарата Кливас и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательного обдумывания коррекции дозы препарата Кливас, исходя из ожидаемого роста экспозиции розувастатина (см. ПРИМЕНЕНИЕ, ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

Антацидные препараты. Одновременное применение розувастатина и антацидов, содержащих гидроксид алюминия или магния, приводит к снижению концентрации розувастатина на $\approx 50\%$. Данный эффект менее выражен, если принять антацид через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин. Одновременное применение Кливаса и эритромицина приводит к снижению $AUC_{0-\infty}$ розувастатина на 20%, а C_{max} — на 30%. Подобное взаимодействие может возникать вследствие усиления перистальтики кишечника в результате действия эритромицина.

Ферменты цитохрома P450. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме этого, розувастатин является слабым ингибитором этих ферментов. Поэтому взаимодействий между препаратами, связанного с метаболизмом, опосредованным цитохромом P450, не ожидают. Не наблюдалось клинически значимых взаимодействий между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP 2C9 и 3A4) или кетоконазолом (ингибитором CYP 2A6 и 3A4).

Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина. При необходимости применения препарата Кливас с другими лекарственными средствами, способными повышать экспозиции розувастатина, дозу препарата Кливас требуется скорректировать. Если ожидается, что экспозиция препарата (AUC) увеличивается примерно в ≥ 2 раза, применение Кливаса следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки. Максимальную суточную дозу препарата Кливас следует скорректировать таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала экспозицию, которая отмечается при приеме дозы 40 мг/сут без применения лекарственных средств, взаимодействующих с препаратом; например при применении с гемфиброзилом доза Кливаса составит 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), при применении с комбинацией ритонавир/атазанавир — 10 мг (увеличение в 3,1 раза). При одновременном применении с циклоспорином — 5 мг (увеличение в 7,1 раза).

Влияние сопутствующих лекарственных средств на экспозицию розувастатина (AUC; в порядке уменьшения величины)

Режим дозирования взаимодействующего лекарственного средства	Режим дозирования розувастатина	Изменения AUC розувастатина*
Циклоспорин от 75 мг 2 раза в сутки до 200 мг 2 раза в сутки 6 мес	10 мг 1 раз в сутки 10 дней	↑7,1 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки 8 дней	10 мг однократно	↑3,1 раза
Симпривир 150 мг 1 раз в сутки 7 дней	10 мг однократно	↑2,8 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки 17 дней	20 мг 1 раз в сутки 7 дней	↑2,1 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки 7 дней	80 мг однократно	↑1,9 раза
Эльтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки 5 дней	10 мг однократно	↑1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки 7 дней	10 мг 1 раз в сутки 7 дней	↑1,5 раза
Трипранавир 500 мг/ ритонавир 200 мг 2 раза в сутки 11 дней	10 мг однократно	↑1,4 раза
Дронедарон 400 мг, 2 раза в сутки	неизвестно	↑1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки 5 дней	10 мг однократно	↑1,4 раза**

Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки 14 дней	10 мг 1 раз в сутки 14 дней	↑1,2 раза**
Фозампренавир 700 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки 8 дней	10 мг однократно	↔
Алеглитазар 0,3 мг 7 дней	40 мг 7 дней	↔
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки 5 дней	10 мг однократно	↔
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки 7 дней	10 мг 7 дней	↔
Рифампин 450 мг 1 раз в сутки 7 дней	20 мг однократно	↔
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки 7 дней	80 мг однократно	↔
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки 11 дней	80 мг однократно	↔
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки 7 дней	80 мг однократно	↓ 20%
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки 14 дней	20 мг однократно	↓ 47%

*Данные, представленные как изменение в х раз, представляют собой соотношение между применением розувастатина в комбинации и отдельно. Данные, представленные в виде процентного изменения, представляют собой процентную разницу в отношении показателей при применении розувастатина отдельно.

Увеличение обозначено значком ↑, отсутствие изменений — ↔, уменьшение — ↓.

**Проведено несколько исследований взаимодействия при различных дозах розувастатина, в таблице представлено наиболее значимое соотношение.

Влияние розувастатина на сопутствующие лекарственные средства

Антагонисты витамина К. Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало лечения Кливасом или постепенное повышение его дозы у пациентов, одновременно принимающих антагонисты витамина К (например варфарин или другие непрямые антикоагулянты), может привести к повышению международного нормализованного отношения (МНО). После отмены Кливаса или снижения дозы МНО может снизиться. В таких случаях желательно соответствующим образом контролировать МНО.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия (ГЗТ). Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов приводило к повышению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26 и 34% соответственно. Такое повышение уровней в плазме крови следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Нет данных фармакокинетики препаратов у пациентов, одновременно применяющих розувастатин и ГЗТ, поэтому возможность взаимодействия исключать нельзя. Однако такую комбинацию широко применяли у женщин в ходе клинических исследований и она переносилась хорошо.

Другие лекарственные средства. Учитывая данные специальных исследований, клинически значимого взаимодействия с дигоксином не ожидается.

Дети. Исследование взаимодействия проводили только у взрослых. Степень взаимодействия у детей неизвестна.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

специфического лечения при передозировке нет. Лечение симптоматическое, рекомендуется поддерживающая терапия. Необходим контроль функции печени и уровня КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.