

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Розувастатин

Регистрационный номер: ЛП-004158

Торговое название: Розувастатин

Международное непатентованное или группировочное наименование: розувастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 5 мг

действующее вещество: розувастатин кальция – 5,2 мг (в пересчете на розувастатин – 5,0 мг);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 54,9 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 18,0 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 6,5 мг, кросповидон – 4,5 мг, магния стеарат – 0,9 мг;

пленочная оболочка: [гипромеллоза – 1,6200 мг, тальк – 0,5400 мг, титана диоксид – 0,2862 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 0,2430 мг, железа оксид красный (железа оксид) – 0,0108 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60 %), тальк (20 %), титана диоксид (10,6 %), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9 %), железа оксид красный (железа оксид) (0,4 %)] – 2,7000 мг.

Дозировка 10 мг

действующее вещество: розувастатин кальция – 10,4 мг (в пересчете на розувастатин – 10,0 мг);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 109,8 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 36,0 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 13,0 мг, кросповидон – 9,0 мг, магния стеарат – 1,8 мг;

пленочная оболочка: [гипромеллоза – 3,2400 мг, тальк – 1,0800 мг, титана диоксид – 0,5724 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 0,4860 мг, железа оксид красный (железа оксид) – 0,0216 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60 %), тальк (20 %), титана диоксид (10,6 %), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9 %), железа оксид красный (железа оксид) (0,4 %)] – 5,4000 мг.

Дозировка 20 мг

действующее вещество: розувастатин кальция – 20,8 мг (в пересчете на розувастатин – 20,0 мг);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 219,6 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 72,0 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 26,0 мг, кросповидон – 18,0 мг, магния стеарат – 3,6 мг;

пленочная оболочка: [гипромеллоза – 6,4800 мг, тальк – 2,1600 мг, титана диоксид – 1,1448 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 0,9720 мг, железа оксид красный (железа оксид) – 0,0432 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60 %), тальк (20 %), титана диоксид (10,6 %), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9 %), железа оксид красный (железа оксид) (0,4 %)] – 10,8000 мг.

Дозировка 40 мг

действующее вещество: розувастатин кальция – 41,6 мг (в пересчете на розувастатин – 40,0 мг);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 439,2 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 144,0 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 52,0 мг, кросповидон – 36,0 мг, магния стеарат – 7,2 мг;

пленочная оболочка: [гипромеллоза – 12,9600 мг, тальк – 4,3200 мг, титана диоксид – 2,2896 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 1,9440 мг, железа оксид красный (железа оксид) – 0,0864 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60 %), тальк (20 %), титана диоксид (10,6 %), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9 %), железа оксид красный (железа оксид) (0,4 %)] – 21,6000 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки (дозировки 5 мг и 20 мг) или продолговатые двояковыпуклые таблетки с риской с каждой стороны (дозировки 10 мг и 40 мг), покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемическое средство – ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор.

Код АТХ

C10AA07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалоновую кислоту, предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (Хс) и катаболизм холестерина липопротеинов низкой плотности (Хс-ЛПНП).

Розувастатин увеличивает число рецепторов Хс-ЛПНП на поверхности клеток печени, повышая захват и катаболизм Хс-ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза холестерина липопротеинов очень низкой плотности (Хс-ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество Хс-ЛПНП и Хс-ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенные концентрации Хс-ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛПВП), а также снижает концентрацию аполипопротеина В (АпоВ), холестерина нелипопротеидов высокой плотности (Хс-нелПВП), Хс-ЛПОНП, ТГ и увеличивает концентрацию аполипопротеина А I (АпоА-I), снижает соотношение Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП, общий холестерин/Хс-ЛПВП и Хс-нелПВП/ Хс-ЛПВП и соотношение апоВ/апоА-I.

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

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией, с гипертриглицеридемией или без нее, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом (в отношении концентрации ТГ) и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (в отношении концентрации Хс-ЛПВП), однако возможность таких сочетаний должна оцениваться

лечащим врачом с учетом возможных рисков (см. раздел «Особые указания»).

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение

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

Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм

Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма Хс-ЛПНП.

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

Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметилрозувастатин примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин; лактоновые метаболиты фармакологически не активны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМК-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Выведение

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 19 часов. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы розувастатина. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (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.

Линейность

Системное воздействие розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Возраст и пол

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

Этнические группы

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация-время») и C_{max} розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европейцами; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европейцев и представителей негроидной расы.

Почечная недостаточность

У пациентов с легкой или средней степенью почечной недостаточности величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе,

была примерно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

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

Генетический полиморфизм

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение AUC розувастатина в 1,6 и 2,4 раза соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

Показания к применению

- первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидосодержащей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия не достаточно эффективна;
- гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете;
- для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего Хс и Хс-ЛПНП;
- первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации) 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 (более 2 мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация Хс-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

Противопоказания

Для препарата Розувастатин в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг:

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- детский возраст до 18 лет;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в плазме крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);
- тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции;

– пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений.

Для препарата Розувастатин в суточной дозе 40 мг:

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- детский возраст до 18 лет;
- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в плазме крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);
- пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно:
 - 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;
 - пациентам монголоидной расы.

С осторожностью

Для препарата Розувастатин в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг:

- наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- возраст старше 65 лет;
- состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина;
- расовая принадлежность (пациенты монголоидной расы);
- одновременное назначение с фибратами (см. разделы «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- заболевания печени в анамнезе;
- сепсис;
- артериальная гипотензия;
- обширные хирургические вмешательства;
- травмы;
- тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Для препарата Розувастатин в суточной дозе 40 мг:

- почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин);
- возраст старше 65 лет;
- заболевания печени в анамнезе;
- сепсис;
- артериальная гипотензия;
- обширные хирургические вмешательства;

- травмы;
- тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные или опыт применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Розувастатин противопоказан при беременности. Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных.

В случае наступления беременности в процессе терапии, прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Период грудного вскармливания

Препарат Розувастатин противопоказан в период грудного вскармливания. Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного вскармливания прием препарата необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

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

До начала терапии препаратом Розувастатин пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевой концентрации липидов.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 мг или 10 мг препарата Розувастатин один раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией холестерина в плазме крови и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, через 4 недели врач может увеличить дозу (см. раздел «Фармакодинамика»).

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел «Побочное действие»), увеличение дозы до 40 мг после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4 недель терапии может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме дозы 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением специалиста (см. раздел «Особые указания»). Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат Розувастатин в дозе 40 мг.

Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. После 2-4 недель терапии и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости проводится коррекция дозы).

Пожилые пациенты

Не требуется коррекция дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется.

У пациентов с КК 30-60 мл/мин рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг, противопоказано применение препарата в дозе 40 мг (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Розувастатин противопоказано.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Розувастатин противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел «Противопоказания»).

Этнические группы

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди японцев и китайцев (см. раздел «Особые указания»). Следует учитывать данный факт при назначении препарата Розувастатин данным группам пациентов. При назначении препарата в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. раздел «Противопоказания»).

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение AUC розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC. Для пациентов-носителей генотипов с.521CC или с.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Розувастатин составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты, предрасположенные к миопатии

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

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При совместном применении препарата Розувастатин с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может возрасти риск развития миопатии (включая рабдомиолиз) (см. раздел «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с препаратом Розувастатин. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Розувастатин. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Розувастатин и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер.

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто $\geq 1/10$;

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 $< 1/10000$, включая отдельные сообщения;

частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Со стороны иммунной системы:

редко – реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы:

часто – сахарный диабет 2 типа.

Со стороны центральной нервной системы:

часто – головная боль, головокружение;

очень редко – потеря или снижение памяти;

частота неизвестна – периферическая нейропатия.

Со стороны дыхательной системы:

частота неизвестна – кашель, одышка.

Со стороны пищеварительной системы:

часто – запор, тошнота, боли в животе;

редко – панкреатит;

частота неизвестна – диарея.

Со стороны кожных покровов:

нечасто – кожный зуд, кожная сыпь, крапивница;

частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны органов кроветворения:

частота неизвестна – тромбоцитопения.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

часто – миалгия;

редко – миопатия (включая миозит), рабдомиолиз;

очень редко – артралгия;

частота неизвестна – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

При применении розувастатина во всех дозах и, в особенности, при приеме доз, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия (включая миозит), в редких случаях – рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее.

Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) наблюдается у незначительного числа пациентов, принимающих розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) терапия должна быть приостановлена (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны мочевыделительной системы:

очень редко – гематурия;

часто – протеинурия.

Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются менее чем у 1 % пациентов, получающих розувастатин в дозе 10-20 мг, и приблизительно у 3 % пациентов, получающих 40 мг розувастатина. Незначительное изменение количества белка в моче отмечалось при приеме розувастатина в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.

Со стороны печени:

редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз;
очень редко – желтуха, гепатит.

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

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы:

частота неизвестна – гинекомастия.

Лабораторные показатели:

частота неизвестна – повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутаминтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.

Прочие:

часто – астенический синдром;

частота неизвестна – периферические отеки.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, гипергликемия, повышение концентрации гликозилированного гемоглобина. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких (особенно при длительном применении статинов).

Передозировка

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

Симптомы

Симптомы представляют собой эффекты, усиленные и подобные тем, которые описаны в разделе «Побочное действие». Характерных именно для розувастатина симптомов не наблюдается.

Лечение

Специфического лечения или специфического антидота при передозировке розувастатином не существует. Рекомендуется своевременное промывание желудка и симптоматическое лечение, необходим контроль функции печени и активности КФК, а также мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние применения других препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков: розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу и разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев. Розувастатин не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Препарат Розувастатин противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ): несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеазы ВИЧ и розувастатина может приводить к значительному увеличению AUC розувастатина. Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеазы

ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к увеличению $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} розувастатина приблизительно в 2 и 5 раз соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания», таблицу).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} в плазме крови и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (более 1 г/сутки) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при применении в качестве монотерапии (см. раздел «Особые указания»). При одновременном приеме препарата Розувастатин с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг; прием в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Эзетимиб: одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между препаратом Розувастатин и эзетимибом.

Антациды: одновременное применение розувастатина 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. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин: одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Изоферменты системы 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. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов системы цитохрома P450. Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

Фузидовая кислота: исследований по изучению взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводилось. Как и при приеме других статинов, были получены постмаркетинговые сообщения о случаях рабдомиолиза при совместном приеме розувастатина и фузидовой кислоты. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами. При необходимости, возможно временное прекращение приема препарата Розувастатин.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина

Дозу препарата Розувастатин следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими AUC розувастатина. Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с препаратом Розувастатин. Если ожидается увеличение AUC в 2 раза и более, начальная доза препарата Розувастатин должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розувастатин так, чтобы ожидаемая AUC розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без

одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Розувастатин при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение AUC в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение AUC в 3,1 раза).

Таблица

Влияние сопутствующей терапии на AUC розувастатина (данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
1	2	3
Циклоспорин 75-200 мг два раза в сутки, 6 месяцев	10 мг один раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Симепревир 150 мг один раз в сутки, 7 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,8 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней	20 мг один раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Гемфиброзил 600 мг два раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг один раз в сутки, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 7 дней	10 мг один раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг два раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг два раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Эзетимиб 10 мг один раз в сутки, 14 дней	10 мг один раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг три раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг три раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампицин 450 мг один раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг два раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг один раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг четыре раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28 %
Байкалин 50 мг три раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К: начало терапии препаратом Розувастатин или увеличение его дозы у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению Международного Нормализованного Отношения (МНО). Отмена препарата Розувастатин или снижение дозы препарата может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия: одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает АУС этинилэстрадиола и АУС норгестрела на 26 % и 34 % соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и заместительной гормональной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичный эффект и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные средства: не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Особые указания

Влияние на почки

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек. У пациентов, принимающих препарат Розувастатин в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Влияние на опорно-двигательный аппарат

При применении розувастатина во всех дозах, особенно в дозах более 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

Определение активности креатинфосфокиназы (КФК)

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

До начала терапии

При назначении препарата Розувастатин, также как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. Необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

Во время терапии

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно повышена (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы), или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК увеличена не более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы).

Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть

вопрос о повторном назначении препарата Розувастатин или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом.

Рутинный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен. Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в плазме крови во время лечения или при прекращении приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной системы и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение препарата Розувастатин и гемфиброзила. Следует тщательно взвесить соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата Розувастатин и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием препарата Розувастатин в дозе 40 мг совместно с фибратами. (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Противопоказания»).

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

Печень

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием препарата Розувастатин следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

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

Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований среди китайских и японских пациентов отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов европеоидной расы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Не рекомендуется совместное применение препарата Розувастатин с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Лактоза

Препарат Розувастатин противопоказан пациентам с лактозной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет 2 типа

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

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортными средствами или использовать механизмы. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или при выполнении работы, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

Форма выпуска

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

30 или 60 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности.

Для дозировки 5 мг

10, 14, 15 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки непрозрачной комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид (ПВХ/ПВДХ) или поливинилхлорид/полихлортрифторэтилен/этиленвиниловый спирт/поливинилхлорид (ПВХ/ПХТФЭ/ЭВС/ПВХ)) и фольги алюминиевой.

3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток, 1 или 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток или одна банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Для дозировок 10 мг и 20 мг

10, 14 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки непрозрачной комбинированной (ПВХ/ПВДХ или ПВХ/ПХТФЭ/ЭВС/ПВХ) и фольги алюминиевой.

3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток или одна банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Для дозировки 40 мг

6, 7, 10 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки непрозрачной комбинированной (ПВХ/ПВДХ или ПВХ/ПХТФЭ/ЭВС/ПВХ) и фольги алюминиевой.

5 контурных ячейковых упаковок по 6 таблеток, 4 контурные ячейковые упаковки по 7 таблеток, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток или одна банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес:

196135, г. Санкт-Петербург, ул. Типанова, 8-100.

Адрес производства:

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Адрес для направления претензий потребителей:

199106, г. Санкт-Петербург, В. О., 24 линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс:

Представитель АО «ВЕРТЕКС»

С.А. Копатько