

Состав

действующее вещество: розувастатин;

1 таблетка содержит розувастатина кальция 10,4 мг (в пересчете на розувастатин 10 мг) или 20,8 мг розувастатина кальция (в пересчете на розувастатин 20 мг);

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), натрия кроскармеллоза, магния гидроксид, кальция карбонат, натрия карбонат безводный, кремния диоксид (коллоидный гидрофобный), кремния диоксид водный, магния стеарат;

смесь для пленочного покрытия: железа оксид красный (Е172), железа оксид желтый (Е172), железа оксид черный (Е172), полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид (Е 171).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы, с чертой, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ С10А А07.

Фармакодинамика

Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Основным местом действия розувастатина является печень, где происходит синтез холестерина (ХС) и катаболизм липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Розувастатин увеличивает количество рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени, усиливая захват и катаболизм ЛПНП, и подавляет печеночный синтез ЛПОНП, таким образом, уменьшая общее количество частиц ЛПОНП и ЛПНП.

Розувастатин уменьшает повышенный уровень холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ), повышает уровень холестерина-липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Он уменьшает количество аполипопротеина В (АпоВ), ХС-нелПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-И), уменьшает соотношение ХС ЛПНП / ХС-ЛПВП, общий ХС / ХС-ЛПВП и ХС-нелПВП / ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ / АпоА-и.

Терапевтический эффект проявляется в течение 1 недели после начала терапии розувастатином, через 2 недели лечения эффект достигает 90% максимально возможного. Максимальный эффект, как правило, достигается через 4 недели и продолжается дальше.

Клиническая эффективность.

Розувастатин эффективен для взрослых пациентов с гиперхолестеринемией или без гипертриглицеридемии независимо от расы, пола или возраста, в том числе для пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией. У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb, типа (средний базовый уровень ХС ЛПНП составляет примерно 4,8 ммоль / л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг уровень ХС ЛПНП достигает значений <3 ммоль / л. Аддитивный эффект наблюдается в комбинации с фенофибратом по отношению к содержанию триглицеридов и с никотиновой кислотой по отношению к содержанию ХС-ЛПВП.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение.

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается через 5 часов после приема внутрь. Биодоступность составляет примерно 20%. Розувастатин остается в печени. Объем его распределения составляет примерно

134 л. Почти 90% розувастатина связывается с белками плазмы, в основном с альбумином.

Метаболизм.

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 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 CYP2C9, несколько меньшую роль играют 2C19, 3A4 и 2D6. Главными выявленными метаболитами розувастатина являются N-дисметилловый и лактоновые метаболиты. N-дисметил-метаболит примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты клинически неактивны. На розувастатин приходится более 90% активности циркулирующего ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Выведение.

Примерно 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с калом. Другая часть выводится с мочой. Примерно 5% выводится с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения составляет примерно 19 часов. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы. Средний клиренс составляет примерно 50 л / ч, в процессе печеночного захвата розувастатина принимает участие мембранный транспортер OATP-C, который играет 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 исследования фармакокинетики обнаружили, что у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) медианные значения AUC и C_{max} примерно вдвое выше, чем у европейцев; у индейцев медианные значения AUC и C_{max} повышены примерно в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ этнических групп не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди представителей европеоидной и негроидной рас.

Больные с почечной недостаточностью.

У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек уровень концентрации розувастатина и N-дисметила в плазме крови существенно не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <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 пациентов, находящихся на гемодиализе, была приблизительно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Больные с печеночной недостаточностью.

У больных с различными степенями печеночной недостаточности с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличения периода полувыведения розувастатина. Однако у пациентов с оценкой 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью было отмечено удлинение периода полувыведения примерно в 2 раза по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с более низкими показателями по шкале Чайлд-Пью. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

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) повышенная 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 меньшую дозу розувастатина.

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 отклонений, пропорциональных к дозе, не ожидается.

Показания

Лечение 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, снижение 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 значительным сердечно-сосудистым нарушениям у пациентов, которым, по оценкам, грозит высокий риск первого случая сердечно-сосудистого

нарушения, как дополнение к коррекции других факторов риска.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к розувастатину или любому из вспомогательных веществ;
- активное заболевание печени, в том числе стойкое повышение сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии и любое повышение трансаминаз в сыворотке крови, что в три раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН);
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- период беременности и кормления грудью;
- женщинам репродуктивного возраста, не применяющих соответствующие средства контрацепции.

Доза 40 мг противопоказана пациентам с факторами, способствующими развитию миопатии / рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек средней тяжести (клиренс креатинина <60 мл / мин);
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности, вызванной другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или фибратами;
- злоупотребление алкоголем;
- ситуации, которые могут привести к повышению уровня препарата в плазме крови;
- принадлежность пациентов к монголоидной расе;
- одновременное применение фибратов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

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 розувастатина с лекарственными средствами, угнетающими эти транспортные белки, может приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови и увеличению риска миопатии (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

Циклоспорин.

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина значение AUC розувастатина было в среднем в 7 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Розувастатин противопоказан пациентам, которые уже получают циклоспорин (см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение не влияло на плазменную концентрацию циклоспорина.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты.

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводило к двукратному повышению C_{max} и AUC розувастатина. Учитывая данные специальных исследований, фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом не ожидается, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в гиполипидемических дозах (> или уровне 1 г / сут) повышают риск развития миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно, потому что они способны приводить к миопатии и при применении отдельно. Доза розувастатина 40 мг противопоказана при одновременном применении фибратов. Лечение розувастатином в таких случаях следует также начинать с дозы 5 мг.

Эзетимиб.

Одновременное применение розувастатина и эзетимиба у пациентов с гиперхолестеринемией приводило к росту AUC розувастатина в 1,2 раза. Нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибой, что может привести к побочным эффектам.

Ингибиторы протеазы.

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеазы может значительно повышать 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 AUC (0-24) 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 розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательного обдумывания коррекции дозы розувастатина, исходя из ожидаемого роста экспозиции розувастатина (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

Антацидные препараты.

Одновременное применение розувастатина и антацидов, содержащих гидроксид алюминия или магния, снижает концентрации розувастатина примерно на 50%. Этот эффект был менее выраженным в случае применения антацидных средств через 2:00 после приема розувастатина. Клиническое значение этого взаимодействия не изучались.

Эритромицин.

Одновременное применение розувастатина и эритромицина снижало AUC (0-t) розувастатина на 20%, а C_{max} - на 30%. Такое взаимодействие может быть вызвана повышением перистальтики кишечника вследствие действия эритромицина.

Ферменты цитохрома P450.

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что розувастатин не ингибируется но не индуцирует изоферменты цитохрома P450. Кроме этого, розувастатин является слабым субстратом этих изоферментов. Поэтому взаимодействия между препаратами, связанной с метаболизмом, опосредованным цитохромом P450, не ожидается. Не наблюдалось клинически значимых взаимодействий между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина.

При необходимости применения розувастатина с другими лекарственными средствами, способными повышать экспозиции розувастатина дозу розувастатина нужно скорректировать. Если ожидается, что экспозиция препарата (AUC) возрастет примерно в 2 или более раз, применение розувастатина следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки. Максимальную суточную дозу розувастатина следует скорректировать таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала экспозицию, отмечается при приеме дозы 40 мг / сут без применения лекарственных средств, взаимодействующих с препаратом; например, при применении с гемфиброзилом доза розувастатина 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 дозировки лекарственного средства, который взаимодействует	Режим дозировки розувастатина	Изменения AUC розувастатина*
--	-------------------------------	------------------------------

Циклоспорин от 75 мг два раза в сутки до 200 мг два раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	↑ 7,1 раза
Регорафениб 160 мг, 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг, одноразовая доза	↑ 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг, 1 раз в сутки	10 мг, одноразовая доза	↑ 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг Ритонавир 100 мг, 1 раз в сутки/дасабувир 400 мг два раза в сутки, 14 дней	5 мг, одноразовая доза	↑ 2,6 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг, 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг, 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг, одноразовая доза	↑ 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	↑ 2,1 раза
Гемфиброзил 600 мг два раза в сутки, 7 дней	80 мг, одноразовая доза	↑ 1,9 раза
Элтромбопак 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 1,6 раза

Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	↑ 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг два раза в сутки, 11 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 1,4 раза
Дронедазон 400 мг два раза в сутки	неизвестно	↑ 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 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 два раза в сутки, 8 дней	10 мг, одноразовая доза	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг, одноразовая доза	↔
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Рифампин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг, одноразовая доза	↔
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг, одноразовая доза	↔
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг, одноразовая доза	↔

Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг, однократная доза	↓ 20 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг, однократная доза	↓ 47 %

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

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

** Было проведено несколько исследований взаимодействия при различных дозах розувастатина, в таблице представлены наиболее значимое соотношение.

Влияние розувастатина на сопутствующие лекарственные средства.

Антагонисты витамина К.

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало лечения розувастатином или постепенное повышение его дозы у пациентов, одновременно принимающих антагонисты витамина К (например варфарин или других не прямых антикоагулянтов), может привести к повышению международного нормализованного отношения (МНО). После отмены розувастатина или снижение дозы МНО может снизиться. В таких случаях желательно соответствующим образом контролировать МНО.

Пероральные контрацептивы / гормонозаместительной терапии (ГЗТ).

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов приводило к повышению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое повышение плазменных уровней следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Нет данных о фармакокинетике препаратов у пациентов, которые одновременно принимают розувастатин и ГЗТ, поэтому возможность взаимодействия исключать нельзя. Однако такая комбинация широко применялась женщинам в ходе клинических исследований и переносилась хорошо.

Другие лекарственные средства.

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

Дети.

Известно, что исследования взаимодействия проводили только у взрослых. Степень взаимодействия у детей неизвестна.

Особенности применения

Влияние на почки.

Известно, что у пациентов, принимавших розувастатин в высоких дозах, особенно 40 мг, отмечались случаи протеинурии (определенной по «тестам полоски»), преимущественно канальцевой по происхождению и в большинстве случаев временной или прерывистой. Протеинурия не говорила об остром или прогрессирующем заболевании почек. Нежелательные явления со стороны почек отмечались чаще при применении дозы 40 мг. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, функцию почек следует проверять регулярно.

Влияние на скелетную мускулатуру.

Поражение скелетной мускулатуры, например миалгия, миопатия и редко - рабдомиолиз, наблюдались у пациентов при применении любых доз розувастатина, особенно при дозах > 20 мг. При применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в редких случаях сообщалось о развитии рабдомиолиза. Нельзя исключать возможности фармакодинамического взаимодействия, а потому такую комбинацию следует применять с осторожностью.

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, случаи рабдомиолиза, связанные с применением розувастатина, случались чаще при дозе 40 мг. Имеются сообщения о редких случаях иммуноопосредованных некротизирующей миопатии, клинически проявляется стойкой пароксизмальной мышечной слабостью и повышением уровня сывороточной КФК, во время

лечения или после прекращения лечения статинами, включая розувастатин. В этом случае могут потребоваться дополнительные нейромышечные и серологические исследования, лечение иммуносупрессивными препаратами.

Определение уровня КФК.

Уровне КФК не следует измерять после значительных физических нагрузок или при наличии возможных альтернативных причин повышения КФК, которые могут затруднять интерпретацию результатов. Если начальный уровень КФК значительно повышен (> 5 раз верхней границы нормы), в течение 5-7 дней необходимо сделать дополнительный подтверждающий анализ. Если результат повторного анализа подтверждает начальный уровень > 5 раз верхнего предела нормы, начинать лечение не следует.

Перед началом лечения.

Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, способствующими развитию миопатии / рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном 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 привести к повышению уровня препарата в плазме крови (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов нужно сравнить риск и возможную пользу при применении препарата также рекомендован клинический мониторинг. Не следует начинать

лечение в случае значительно повышенных начальных уровней КФК ($> 5 \times \text{ВГН}$).

В период лечения.

Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать о невыясненной мышечной боли, мышечной слабости или судорогах неизвестной этиологии, особенно если они сопровождаются недомоганием или повышением температуры.

У таких пациентов следует определить уровни КФК. Следует прекратить лечение, если уровень КФК значительно повышен ($> 5 \times \text{ВГН}$) или если мышечные симптомы тяжелые и вызывают дискомфорт в повседневной жизни (даже если уровни КФК $\leq 5 \times \text{ВМН}$).

Если симптомы проходят и уровень КФК возвращается к норме, розувастатин или альтернативный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы можно попробовать применить снова, но в минимальных дозах и под тщательным наблюдением.

Регулярный контроль уровня КФК у пациентов без вышеуказанных симптомов не нужен.

Очень редко сообщалось о случаях иммуноопосредованных некротизирующих миопатиях (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином.

Клиническими проявлениями ИОНМ является слабость проксимальных мышц и повышение уровня КФК в сыворотке крови, который сохраняется даже после отмены статинов.

Известно, что в ходе клинических исследований у небольшого количества пациентов, получавших розувастатин и сопутствующие препараты, усиленного воздействия на скелетную мускулатуру не отмечали.

Однако повышенная частота случаев миозита и миопатии наблюдалась у пациентов, применяющих другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилом, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы и макролидными антибиотиками.

Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА. Поэтому розувастатин не рекомендуется применять в комбинации с гемфиброзилом. Благотворное влияние дальнейших изменений уровня липидов при одновременном применении розувастатина с фибратами или ниацином нужно сравнить с потенциальными рисками при применении такой комбинации.

Одновременное применение розувастатина в дозе 40 мг и фибратов противопоказано (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Противопоказания»).

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

Влияние на печень.

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, розувастатин следует с осторожностью применять пациентам, злоупотребляющим алкоголем и / или имеющим заболевания печени в анамнезе.

Биохимические показатели функции печени рекомендуется проверить перед началом применения препарата и через 3 месяца лечения. Если уровень трансаминаз в сыворотке крови более чем втрое превышает верхнюю границу

нормы, применение розувастатина следует прекратить или уменьшить дозу. О серьезных нарушениях функции печени (преимущественно повышение уровня печеночных трансаминаз) в постмаркетинговый период сообщалось чаще при применении дозы 40 мг.

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

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 следует прекратить прием препарата. Если других причин не обнаружено, не следует возобновлять лечение препаратом.

Раса.

Известно, что в ходе исследований фармакокинетики наблюдался рост системной экспозиции у пациентов монголоидной расы по сравнению с европейцами примерно вдвое. Для таких пациентов необходима коррекция дозы розувастатина (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания»). Для пациентов азиатской расы начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг. Повышенная концентрация розувастатина в плазме крови была замечена в азиатских пациентах (см. Раздел «Фармакокинетика»). Следует принять во внимание увеличенную системную экспозицию при лечении пациентов монголоидной расы, у которых гиперхолестеринемия не контролируется адекватно дозами до 20 мг.

Ингибиторы протеазы.

Повышенная системная экспозиция к розувастатину наблюдалась у лиц, принимавших розувастатин сопутствующее с различными ингибиторами протеазы в сочетании с ритонавиром. Следует обдумать как польза от снижения уровня липидов с помощью розувастатина у пациентов с ВИЧ, которые получают

ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы розувастатина у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение препарата с ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза розувастатина не скорректирована (см. Раздел «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Интерстициальное заболевание легких.

При применении некоторых статинов, особенно при длительном лечении, сообщалось об исключительных случаях интерстициальной болезни легких (см. Раздел «Побочные реакции»). Если подозревается, что у пациента развилось интерстициальное заболевание легких (одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка)), применение статинов следует прекратить.

Сахарный диабет.

Некоторые факты свидетельствуют, что статины повышают уровень глюкозы в крови и в некоторых пациентов, которым грозит высокий риск развития диабета в будущем, могут вызывать гипергликемию такого уровня, при котором необходимо надлежащее лечение диабета. Эту угрозу, однако, превышает снижение риска сосудистых нарушений при применении статинов, и поэтому она не должна быть основанием для прекращения терапии статинами. Пациенты группы риска (уровень глюкозы натощак 5,6-6,0 ммоль / л, ИМТ > 30 кг / м², повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) следует установить как клинический, так и биохимический контроль в соответствии с национальными инструкциями.

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

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

развития диабета.

Известно, что розувастатин в качестве монотерапии не вызывает снижения базовой концентрации кортизола плазмы крови и не влияет на резерв надпочечников. Необходима осторожность при одновременном применении розувастатина и других лекарственных средств, способных снижать уровень или активность эндогенных стероидных гормонов, например кетоконазола, спиронолактона и циметидина.

Дети.

Оценка линейного роста (рост), массы тела, ИМТ (индекса массы тела) и вторичных характеристик полового созревания по Таннеру в возрасте от 10 до 17 лет, принимавших розувастатин, ограничена периодом продолжительностью 1 год. За указанный период исследуемого лечения нет никакого влияния на рост, массу тела, ИМТ или половое созревание обнаружено не было. Существующие данные клинических исследований применения препарата у детей ограничены и долгосрочные эффекты применения розувастатина (> 1 год) на половое созревание неизвестны.

У детей, принимавших розувастатин, повышение уровня КФК > 10 раз выше ВНМ и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще по сравнению со взрослыми. (см. Раздел «Побочные реакции»).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследование влияния розувастатина на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводили. Однако учитывая фармакодинамические свойства, маловероятно, что розувастатин влияет на такую способность. При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует учитывать возможность головокружения в период лечения розувастатином.

Применение в период беременности или кормления грудью

Розувастатин противопоказан в период беременности или кормления грудью.

Женщинам репродуктивного возраста во время приема розувастатина необходимо применять надлежащие средства контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает возможную пользу от применения препарата в период беременности. Если пациентка беременеет в период применения препарата, лечение следует немедленно прекратить.

Поскольку другое лекарственное средство этого класса проникает в грудное молоко и учитывая, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут вызывать серьезные побочные реакции у младенцев, женщинам, которые нуждаются в лечении розувастатином, следует рекомендовать воздержаться от кормления грудью. Данных о проникновении препарата в грудное молоко нет.

Способ применения и дозы

Перед началом лечения пациенту следует назначить стандартную холестеринопонижающую диету, которой следует придерживаться и во время лечения. Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от цели терапии и эффективности лечения, принимая во внимание текущие рекомендации.

Кливас можно принимать в любое время дня, независимо от приема пищи.

Таблетку не следует разжевывать, но можно делить. Запивать водой.

Лечение гиперхолестеринемии.

Рекомендованная начальная доза составляет 5 или 10 мг перорально 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не применяли статины, так и для пациентов, которые до этого применяли другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Подбирая начальную дозу следует учитывать индивидуальный уровень содержания холестерина у пациентов и возможный сердечно-сосудистый риск, а также потенциальный риск развития побочных реакций (см. далее). В случае необходимости через 4 недели дозу можно увеличить.

Поскольку в случае применения дозы 40 мг побочные реакции возникают чаще, чем при меньших дозах, титровать дозу до максимального уровня 40 мг следует только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском (в частности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не удалось достичь желаемого результата из-за дозы 20 мг, и которые должны находиться под регулярным наблюдением.

В начале применения дозы 40 мг рекомендован надзор специалиста.

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений.

Известно, что во время исследования снижение риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы суточная доза составляла 20 мг. Пациентам с гиперхолестеринемией необходимо проводить стандартное определение уровня липидов и придерживаться рекомендаций относительно дозирования для лечения гиперхолестеринемии.

Применение у пациентов пожилого возраста.

Рекомендованная начальная доза для пациентов 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 легкой и умеренной нарушением функции почек нет необходимости в коррекции дозы. Рекомендованная начальная доза для пациентов с нарушением функции почек средней тяжести (клиренс креатинина <60 мл / мин) составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана пациентам с нарушением функции почек средней тяжести. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек применение препарата Кливас противопоказано в

любых дозах.

Дозирование для пациентов с нарушением функции печени.

Не наблюдалось роста системной экспозиции розувастатина у пациентов с 7 баллами или меньше по шкале Чайлд-Пью. Однако усиление системной экспозиции было отмечено у пациентов, состояние которых оценивалось в 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью. Таким пациентам следует проводить оценку функции почек. Опыт применения препарата пациентам, которые набрали более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Кливас противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной стадии.

Раса.

У пациентов монголоидной расы наблюдалась повышенная системная экспозиция розувастатина. Рекомендованная 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.

Рекомендованная начальная доза для пациентов со склонностью 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 меньшую дозу препарата.

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 протеазы, в том числе комбинациями ритонавира с атазанавиром, лопинавир и / или типранавиром (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)).

По возможности следует рассмотреть применение альтернативных лекарственных средств и, в случае необходимости, временно прервать терапию препаратом Кливас. Если сопутствующего применения этих лекарственных средств с препаратом Кливас избежать невозможно, следует тщательно взвесить пользу и риск от сопутствующего применения и соответствующим образом откорректировать дозу препарата (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дети

Применение препарата у детей должен назначать только специалист.

Применять детям 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 в сутки. Препарат обычно следует принимать перорально в дозах от 5 мг до 20 мг 1 раз в сутки. Повышать дозу следует в соответствии с индивидуальным ответом ребенка на лечение и переносимость препарата, следуя рекомендациям по лечению детей. Перед началом терапии розувастатином детям следует назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которую пациенты должны соблюдать и во время лечения. Известно, что безопасность и эффективность лекарственного средства в дозах более 20 мг в этой популяции не исследовали.

Дети до 10 лет.

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

Передозировка

Специфического лечения передозировки нет. Лечение симптоматическое, рекомендуется поддерживающая терапия. Нужен контроль функции печени и уровней КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективным.

Побочные реакции

Побочные реакции, которые наблюдаются при применении розувастатина, обычно легкие и временные.

Побочные реакции приведены ниже в соответствии с частотой возникновения: часто ($\geq 1/100$, $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$) редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); частота неизвестна (невозможно установить по имеющимся данным).

Со стороны крови и лимфатической системы: редко - тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: редко - реакции гиперчувствительности, в том числе ангионевротический отек.

Эндокринные нарушения: часто - сахарный диабет¹.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение очень редко - полиневропатия, потеря памяти; частота неизвестна - периферическая невропатия, 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 пищеварительного тракта: часто - запор, тошнота, боль в животе
редко - панкреатит частота неизвестна - диарея.

Со стороны пищеварительной 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 (в том числе миозит) и рабдомиолиз, люпусоподобный синдром, разрыв мышц; очень редко - артралгия частота неизвестна - нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывами, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Со стороны почек: редко - гематурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко - гинекомастия.

Общее состояние: часто - астения частота неизвестна - отек.

¹ Частота зависит от наличия факторов риска (уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль / л, ИМТ > 30 кг / м², повышенные уровни триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

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

Влияние на почки.

У пациентов, получавших розувастатин, наблюдались случаи протеинурии, преимущественно канальцевого происхождения (определенной по «тестам полоски»).

Изменения содержания белка в моче от отсутствия или следов до значения ++ или более зарегистрированы в некоторых временных точках в <1% пациентов, принимавших розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3% пациентов при применении дозы 40 мг.

Незначительное увеличение частоты случаев повышения белка в моче от отсутствия или следов до значения + наблюдалось при применении дозы 20 мг. В большинстве случаев выраженность протеинурии уменьшалась или исчезала спонтанно при продолжении применения розувастатина.

Учитывая имеющиеся данные клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений, в настоящее время не выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

Гематурия наблюдалась у пациентов, принимавших розувастатин и известные данные клинических исследований свидетельствуют о ее низкой частоте.

Влияние на скелетную мускулатуру.

Поражение скелетной мускулатуры, такие как миалгия, миопатия (в том числе миозит) и редко рабдомиолиз, с острой почечной недостаточностью или без нее, наблюдались при применении любых доз розувастатина, особенно при применении доз > 20 мг.

У пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое увеличение уровней КФК (КФК) в большинстве случаев явление было слабым,

асимптомно и временным. Если уровни КФК повышенные (> 5 раз верхнего предела нормы (ВМН)), лечение следует прекратить (см. Раздел «Особенности применения»).

Влияние на печень.

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое повышение уровня трансаминаз; в большинстве случаев явление было слабым, асимптомно и временным.

При применении розувастатина также отмечалось 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. раздел «Особенности применения»).

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

Известно, что 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 одного до нескольких лет) и до их исчезновения (медиана - 3 недели).

Дети.

Повышение уровня КФК > 10 раз выше верхней границы нормы и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще у детей по сравнению со взрослыми (см. Раздел «Особенности применения»). Однако профиль безопасности розувастатина у детей был подобным таковому у взрослых.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 1 или 3 блистера в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «Фарма Старт».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 03124, г. Киев, бульвар Вацлава Гавела, 8.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).