

Состав

действующее вещество: розувастатин;

1 таблетка содержит розувастатина 20 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая кросповидон; кальция фосфат; магния стеарат;

оболочка: смесь для пленочного покрытия Opadry II Pink: гипромеллоза (гидроксипропилметил-целлюлоза) лактоза моногидрат, титана диоксид (E 171) триацетин; железа оксид красный (E172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ C10A A07.

Фармакодинамика

Механизм действия

Розувастатин - это селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, определяющего скорость реакции и превращает 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А на мевалонат, предшественник холестерина. Основным местом действия розувастатина является печень, орган-мишень для уменьшения уровней холестерина.

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

Фармакодинамическая действие

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

Терапевтический эффект достигается в течение 1 недели после начала применения препарата, 90% максимального эффекта - через 2 недели. Максимальный эффект обычно достигается через 4 недели и продолжается дальше.

Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен в лечении взрослых с гиперхолестеринемией - с гипертриглицеридемией или без нее - независимо от расы, пола или возраста, а также пациентов особых групп, таких как больные диабетом или пациенты с семейной гиперхолестеринемией.

Сообщалось, что примерно у 80% пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (средний начальный уровень ХС-ЛПНП примерно 4,8 ммоль / л), которые принимали розувастатин в дозе 10 мг, удалось достичь нормативных целевых уровней ХС ЛПНП.

Известно, что в исследовании пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах от 20 до 80 мг по схеме усиленного титрования дозы, отмечался благоприятное воздействие препарата на показатели липидов и достижения целевых уровней при всех дозах. После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель лечения) ХС-ЛПНП уменьшился на 53%. В 33% пациентов был достигнут нормативных уровней ХС ЛПНП (<3 ммоль / л).

Известно, что в исследовании усиленного титрования доз ответ на применение розувастатина в дозах 20-40 мг изучали у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. В общей популяции уровень ХС ЛПНП снизился в среднем на 22%.

Известно, что в клинических исследованиях с участием ограниченного числа пациентов наблюдался аддитивный эффект розувастатина на снижение уровня триглицеридов при применении в комбинации с фенофибратом и повышение уровней ХС-ЛПВП при применении в комбинации с ниацином (см. Раздел «Особенности применения»).

У пациентов в возрасте 45-70 лет с низким риском ишемической болезни сердца (определенным как риск по Фрамингемской шкале <10% в течение 10 лет), средним значением ХС ЛПНП 4,0 ммоль / л (154,5 мг / дл), но с субклиническим атеросклерозом (определенным по возрастантию толщины комплекса интима-медиа сонной артерии - ТКИМСА), которые принимали розувастатин в дозе 40 мг один раз в сутки в течение 2 лет, наблюдалось значительное замедление прогрессирования максимальной ТКИМСА в 12 точках сонной артерии по сравнению с плацебо.

Прямой корреляции между уменьшением ТКИМСА и снижением риска нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы продемонстрировано не было. К данному исследованию были привлечены пациенты с низким риском ишемической болезни сердца, которые не являются представителями целевой популяции применения розувастатина в дозе 40 мг. Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых расстройств (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Известно, что применение розувастатина как средства первичной профилактики значительных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в дозе 20 мг один раз в сутки в течение 2 лет мужчинам (≥ 50 лет) и женщинам (≥ 60 лет) приводило к уменьшению концентрации холестерина ЛПНП по сравнению с плацебо.

Дети

Сообщалось, что у пациентов в возрасте 10-17 лет (на II-V стадии развития по Таннером девушки, у которых менструации начались менее 1 год назад) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, которые в течение 12 недель получали розувастатин в дозе 5, 10 или 20 мг / сут с последующим 40-недельным периодом открытого титрования дозы розувастатина, уровень ХС ЛПНП снизился на 38,3%, 44,6% и 50% соответственно в группах приема розувастатина в дозе 5, 10 и 20 мг по сравнению с 0,7 % в группе плацебо. В конце 40-недельного периода открытого титрования дозы для достижения целевого уровня (максимальная доза составляла 20 мг один раз в сутки) в 40,5% пациентов удалось достичь целевого уровня ХС ЛПНП менее 2,8 ммоль / л. После 52 недель исследуемого лечения не было выявлено никакого влияния на рост, массу, индекс массы тела (ИМТ) или половое созревание (см. Раздел «Особенности применения»). Опыт применения у детей и подростков ограничен, и долгосрочные эффекты розувастатина (> 1 года) на половое созревание неизвестны.

Фармакокинетика

Всасывания. Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается через 5 часов после перорального применения. Биодоступность составляет примерно 20%.

Распределение. Розувастатин значительным образом захватывается печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и клиренса ХС ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Около 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином.

Метаболизм. Розувастатин испытывает незначительного метаболизма (примерно 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. Основными определенными метаболитами являются N-десметиловый и лактонов метаболиты. N-десметил-метаболит примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактонов метаболит считается клинически неактивным. На розувастатин приходится более 90% активности циркулирующего ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Вывод. Примерно 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с калом (вместе завязнув и невсмоктана действующее вещество), остальное выводится с мочой. Примерно 5% выводится с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 19 часов и не увеличивается при повышении дозы. Среднее геометрическое значение клиренса препарата из плазмы крови составляет приблизительно 50 л / ч (коэффициент вариации - 21,7%). Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, печеночная захвата розувастатина происходит с участием мембранного транспортера OATP-C, который играет важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность. Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. При многократном ежедневном применении параметры фармакокинетики не изменяются.

Особые группы пациентов

Возраст и пол. Не наблюдалось клинического значимого влияния возраста или пола на фармакокинетику розувастатина у взрослых. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной семейной

гиперхолестеринемией была подобна таковой у взрослых добровольцев (см. Раздел «Дети»).

Раса. 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. Анализ популяционной фармакокинетики не выявил клинически значимых различий между пациентами европеоидной и негроидной рас.

Нарушение функции почек. У пациентов с разной степенью нарушения функции почек изменений плазменных концентраций розувастатина или N-десметил-метаболита у лиц со слабой или умеренной недостаточностью отмечено не было. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин) плазменные концентрации розувастатина были в 3 раза, а уровни N-десметил-метаболита в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Равновесные плазменные концентрации розувастатина у пациентов, находящихся на гемодиализе, были примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Нарушение функции печени. У пациентов с разной степенью нарушения печеночных функций признаков повышенной экспозиции розувастатина не было обнаружено у пациентов, состояние которых оценивалось в 7 или менее баллов по шкале Чайлд-Пью. Однако у двух пациентов, которые набрали 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью, системная экспозиция была как минимум вдвое выше, чем у пациентов с меньшими баллами. Опыт применения розувастатина у пациентов, состояние которых оценивается в более 9 баллов 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 c.521CC и ABCG2 c.421AA экспозиция розувастатина (AUC) повышенная по сравнению с генотипами SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.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. Небольшое исследование фармакокинетики розувастатина (в форме таблеток) с

участием пациентов детского возраста показало, что экспозиция лекарственного средства у детей подобна экспозиции у взрослых пациентов. Также результаты свидетельствуют, что значительных отклонений пропорционально доз не ожидается.

Показания

Лечение гиперхолестеринемии

Взрослым, подросткам и детям старше 10 лет с первичной гиперхолестеринемией (типа IIa, в том числе с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией) или смешанной дислипидемией (типа IIb) как дополнение к диете, когда соблюдение диеты и применение других немедикаментозных средств (например физических упражнений, снижение массы тела) является недостаточным.

При гомозиготной семейной гиперхолестеринемии как дополнение к диете и других гиполипидемических средств лечения (например афереза ЛПНП) или в случаях, когда такое лечение является неуместным.

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений

Предотвращение значительным сердечно-сосудистым нарушением у пациентов, которым, по оценкам, грозит высокий риск первого случая сердечно-сосудистого нарушения, как дополнение к коррекции других факторов риска.

Противопоказания

Лекарственное средство Розистер® противопоказан:

- пациентам с повышенной чувствительностью к розувастатина или к любой из вспомогательных веществ лекарственного средства;
- пациентам с активным заболеванием печени, в том числе устойчивыми повышениями сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии и любыми повышениями трансаминаз в сыворотке крови, что в три раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН);
- пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин);
- пациентам с миопатией;
- пациентам, которые одновременно получают циклоспорин;
- период беременности и кормления грудью, а также женщинам репродуктивного возраста, не использующие надлежащие средства контрацепции.

Доза 40 мг противопоказана пациентам со склонностью к миопатии / рабдомиолиза.

К факторам такого риска относятся:

- умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина <60 мл / мин);
- гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне применения других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- ситуации, которые могут привести к повышению концентрации лекарственного средства в плазме крови;
- принадлежность к монголоидной расы;
- одновременное применение фибратов (см. Разделы «Фармакокинетика», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

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 ефлюксного 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 «Особенности применения», «Способ применения и дозы»).

Циклоспорин. В период совместного применения розувастатина и циклоспорина значение AUC розувастатина были в среднем примерно в 7 раз выше, чем те, которые наблюдались у здоровых добровольцев (см. Таблицу). Розувастатин противопоказан пациентам, которые одновременно получают циклоспорин (см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение не влияло на концентрацию циклоспорина в плазме крови

Ингибиторы протеазы. Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеазы может значительно

увеличивать экспозицию розувастатина (см. Таблицу). Известно, что в ходе фармакологического исследования одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного лекарственного средства, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира / 100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев 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, учитывая ожидаемый рост экспозиции розувастатина (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства. Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводило к росту AUC и C_{max} розувастатина в 2 раза (см. Раздел «Особенности применения»).

Учитывая данные специальных исследований, фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом не ожидается, однако возможна фармакодинамическая взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы (> или уровне 1 г / сут) ниацина (никотиновой кислоты) увеличивают риск миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА, вероятно, за счет того, что они могут вызывать развитие миопатии, когда их применять отдельно. Доза 40 мг противопоказана при одновременном применении фибратов (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Таким пациентам также следует начинать терапию с дозы 5 мг.

Эзетимиб. Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба 10 мг пациентам с гиперхолестеринемией приводило к росту AUC розувастатина в 1,2 раза. Нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимиба, что может привести к нежелательным явлениям (см. Раздел «Особенности применения»).

Антацидные препараты. Одновременное применение розувастатина с суспензии антацидов, содержащих гидроксид алюминия или магния, снижало концентрации розувастатина в плазме крови на 50%. Этот эффект был менее выраженным в случае применения антацидных средств через 2 часа после розувастатина. Клиническую значимость этого взаимодействия не изучались.

Эритромицин. Одновременное применение розувастатина и эритромицина снижало AUC розувастатина на 20%, а C_{max} - на 30%. Это взаимодействие может быть вызвана усиленной перистальтикой кишечника вследствие действия эритромицина.

Ферменты цитохрома P450. Результаты исследований in vitro и in vivo свидетельствуют, что розувастатин не ингибируется и не стимулирует изоферменты цитохрома P450. Кроме этого, розувастатин является слабым субстратом этих изоферментов. Таким образом, взаимодействия с лекарственными средствами в результате метаболизма, опосредованного 450, 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 его экспозицию, 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 один раз в сутки. Максимальную суточную дозу розувастатина следует скорректировать таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала экспозицию, отмечается при приеме дозы 40 мг в сутки 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).

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

Режим дозирования лекарственного средства, взаимодействует	Режим дозирования розувастатина	Изменения AUC розувастатина *
Циклоспорин от 75 мг 2 раза в сутки до 200 мг 2 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 однократно	↑ 3,8 раза
Атазанавир 300 мг / ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг, однократно	↑ 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг, однократно	↑ 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг / паритапревир 150 мг /ритонавир 100 мг 1 раз в сутки / дасабувир 400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	5 мг однократно	↑ 2,6 раза
Гразопревир 200 мг / елбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг, однократно	↑ 2,3 раза
Глекапревир 400 мг / пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг 1 раз в сутки, 7 дней	↑ 2,2 раза
Лопинавир 400 мг / ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	↑ 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг, затем 75 мг через 24 часа	20 мг, однократно	↑ 2 раза

Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг, однократно	↑ 1,9 раза
Елтромбопак 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
Типранавир 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
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	↔
Рифампицин 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 % изменения, представляют собой % разницу в отношении показателей при применении розувастатина отдельно.

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

** - Из исследований взаимодействия при различных дозах розувастатина в таблице представлены наиболее значимое соотношение.

Влияние розувастатина на сопутствующие лекарственные средства

Антагонисты витамина К. Как и в других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в начале применения розувастатина или при повышении его дозы у пациентов, одновременно принимающих антагонисты витамина К (например варфарин или другой антикоагулянтов кумаринового), возможно повышение международного нормализованного соотношения (МЧС) . Отмены розувастатина или уменьшения его дозы может привести к снижению МЧС. В таких случаях желаемый надлежащий мониторинг МЧС.

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 в плазме крови следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Данных о фармакокинетике лекарственных средств у пациентов, одновременно принимающих розувастатин и ГЗТ, нет, поэтому нельзя исключать подобного эффекта. Однако комбинацию широко применяли женщины и женщины переносили ее хорошо.

Другие лекарственные средства

Дигоксин. По данным специальных исследований взаимодействия клинически значимого взаимодействия с дигоксином не ожидается.

Фузидиевая кислота. Исследование взаимодействия розувастатина с фузидиевая кислота не проводили. Риск миопатии, в т.ч. с рабдомиолизом, может быть увеличен в результате сопутствующего применения системной фузидиевая кислота со статинами. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический или фармакокинетический, или и то, и другое) пока не выяснен. Сообщалось о рабдомиолиз (в частности некоторые летальные случаи) у пациентов, которые получали эту комбинацию.

Пациентам, у которых применение системной фузидиевая кислота считается необходимым, лечение Розистером® следует прекратить на весь срок лечения фузидиевая кислота.

Дети

Исследование взаимодействия проводили только у взрослых. Степень взаимодействия у детей неизвестен.

Особенности применения

Влияние на почки

Известно, что у пациентов, принимавших розувастатин в высоких дозах, в том числе 40 мг, отмечались случаи протеинурии (определенной по «тестом полоски»), преимущественно канальцевой по происхождению и в большинстве случаев временной или прерывистой. Протеинурия ни была предвестником острой или прогрессирующей болезни почек. Нежелательные явления со стороны почек отмечались чаще при применении дозы 40 мг. У пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг, функцию почек следует проверять регулярно.

Влияние на скелетную мускулатуру

Со стороны скелетной мускулатуры, например миалгия, миопатия и редко рабдомиолиз наблюдались у пациентов, принимавших розувастатин в любых дозах, особенно более 20 мг. Очень редко случаи рабдомиолиза отмечались при применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Нельзя исключать возможность фармакодинамического взаимодействия (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), а потому такую комбинацию следует применять с осторожностью.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота сообщений о случаях рабдомиолиза, связанного с применением розувастатина, в постмаркетинговый период была выше при применении дозы 40 мг.

Уровень КФК

Уровень КФК (УК) не следует измерять после значительных физических нагрузок или при наличии возможных альтернативных причин повышения УК, могут затруднять интерпретацию результатов. Если начальные уровни УК значительно повышены (> 5 раз выше верхней границы нормы), в течение 5-7 дней необходимо сделать повторный анализ, чтобы подтвердить результаты. Если результаты повторного анализа подтверждают, что начальное значение КК более чем в 5 раз превышает ВНМ, применение лекарственного средства начинать не следует.

Перед началом лечения

Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к миопатии / рабдомиолиза. К факторам такого риска относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном анамнезе наследственных заболеваний мышц;
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне применения других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст > 70 лет;
- ситуации, которые могут привести к повышению уровней лекарственного средства в плазме крови (см. Разделы «Фармакокинетика», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и

«Способ применения и дозы»);

- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов связан с лечением риск нужно оценивать, сравнивая с ожидаемой пользой; также рекомендуется клинический мониторинг. Если начальные уровни УК значительно повышены (> 5 раз выше верхней границы нормы), лечение начинать не следует.

В период лечения

Пациентов следует попросить немедленно сообщать о мышечной боли, слабость или судороги неизвестной этиологии, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов нужно измерять уровни УК. Применение лекарственного средства следует прекратить, если уровень КФК значительно повышены ($> 5 \times \text{ВГН}$) или если симптомы со стороны мышц тяжелые и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровни УК $\leq 5 \times \text{ВМН}$). В случае исчезновения симптомов и нормализации уровня КФК можно восстановить терапию розувастатином или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в малейшей дозе и под тщательным наблюдением. Регулярно проверять уровень КФК в бессимптомные пациенты нет необходимости. Очень редко сообщали о случаях иммуноопосредованных некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином. Клиническими проявлениями ИОНМ является слабость проксимальных мышц и повышения уровня КФК в сыворотке крови, сохраняется даже после отмены статинов.

Известно, что в ходе клинических исследований у небольшого количества пациентов, получавших розувастатин и сопутствующие лекарственные средства, повышенного воздействия на скелетную мускулатуру не отмечалось. Однако повышение частоты миозита и миопатии отмечалось у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилем, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА. Поэтому применять розувастатин в сочетании с гемфиброзилем не рекомендуется. Польза дальнейшего изменения уровня липидов при применении розувастатина в комбинации с фибратами или ниацином нужно тщательно взвешивать по сравнению с потенциальными рисками, связанными с применением таких комбинаций. Доза 40 мг противопоказана при одновременном применении фибратов (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Розувастатин не следует применять одновременно с системными лекарственными средствами фузидиевая кислота или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиевая кислота. Пациентам, у которых применение системной фузидиевой кислоты считается жизненно необходимым, лечение статинами следует прекратить на весь срок лечения фузидиевой кислоты. Сообщалось о рабдомиолиз (в том числе несколько летальных случаев) у пациентов, получавших комбинацию фузидиевой кислоты и статинов (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациентам следует посоветовать немедленно обратиться за медицинской помощью, если они испытывают какие-либо симптомы мышечной слабости, боли или болезненной чувствительности. Терапию статинами можно повторно восстановить через семь дней после последней дозы фузидиевой кислоты. В исключительных случаях, когда необходима пролонгированная системная фузидиевая кислота, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения розувастатина и фузидиевой кислоты должна рассматриваться только в каждом конкретном случае и под тщательным медицинским наблюдением.

Розувастатин не следует применять пациентам с острыми, серьезными состояниями, свидетельствующие о миопатии или возможность развития почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (такими как сепсис, гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитические расстройства или неконтролируемые судороги).

Влияние на печень

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

Рекомендуется проводить биохимические показатели функции печени перед началом лечения и через 3 месяца спустя. Применение розувастатина следует прекратить или уменьшить дозу, если уровень трансаминаз в сыворотке крови чем втрое превышает верхнюю границу нормы. Частота сообщений о серьезных явлениях со стороны печени (преимущественно о повышении уровня трансаминаз печени) в послерегистрационный период была выше при применении дозы 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, обусловленной гипотиреозом или нефротическим синдромом, следует сначала вылечить основную болезнь, прежде чем начинать терапию розувастатином.

В пострегистрационный период изредка сообщали 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, следует немедленно прекратить прием препарата. Если другие причины не выявлено, не следует возобновлять лечение лекарственным средством Розистер®.

Расовая принадлежность

Известно, что в ходе исследований фармакокинетики наблюдался рост экспозиции у пациентов монголоидной расы примерно вдвое по сравнению с европейцами (см. Разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).

Ингибиторы протеазы

Повышенная системная экспозиция к розувастатина 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 лекарственного средства с некоторыми ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза розувастатина не скорректированы (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способ применения и дозы»).

Непереносимость лактозы

Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозы мальабсорбцией не следует применять этот препарат.

Интерстициальная болезнь легких

При применении некоторых статинов, особенно при длительном лечении, сообщали об исключительных случаях интерстициальной болезни легких (см. Раздел «Побочные реакции»). К проявлениям этой болезни можно отнести одышку, непродуктивный кашель и общее ухудшение состояния (устоляемость, снижение массы тела и лихорадка). В случае подозрения на интерстициальную болезнь легких применения статинов следует прекратить.

Сахарный диабет

Некоторые факты свидетельствуют, что статины как класс повышают уровень глюкозы в крови и в некоторых пациентов, которым грозит высокий риск 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. 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.

В исследовании зарегистрирована общая частота сахарного диабета составляла 2,8% в группе приема розувастатина и 2,3% - в группе плацебо, преимущественно у пациентов с уровнем глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль / л.

Дети

Оценка линейного роста (рост), массы тела, ИМТ (индекса массы тела) и вторичных характеристик полового созревания по Таннером в возрасте от 10 до 17 лет, принимавших розувастатин, ограничена периодом продолжительностью 1 год. Известно, что после 52 недель исследуемого лечения никакого влияния на рост, массу тела, ИМТ или половое созревание обнаружено не было (см. Раздел «Фармакодинамика»). Опыт клинических исследований применения препарата у детей и подростков ограничен, и долговременные эффекты применения розувастатина (> 1 год) на половое созревание неизвестны.

У детей и подростков, принимавших розувастатин в течение 52 недель, повышение уровня КК > 10 раз выше ВНМ и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще по сравнению с таковыми у взрослых (см. Раздел «Побочные реакции»).

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

Исследование влияния розувастатина на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводили. Однако, учитывая фармакодинамические свойства лекарственного средства, маловероятно, что розувастатин оказывать влияние на такую способность. При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует учитывать возможность головокружение период лечения.

Применение в период беременности или кормления грудью

Розувастатин противопоказан в период беременности или кормления грудью.

Женщины, репродуктивного возраста должны использовать соответствующие средства контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина играют существенную роль в развитии плода, потенциальный риск от угнетения ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения лекарственного средства в период беременности. Данные исследований на животных по токсическому воздействию на репродуктивную функцию ограничены. Если пациентка забеременеет в период применения этого лекарственного средства, 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 лекарственного средства в грудное молоко у человека нет (см. Раздел «Противопоказания»).

Способ применения и дозы

Перед началом лечения пациенту следует назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться и во время лечения. Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от цели терапии и ответа пациента на лечение, руководствуясь рекомендациями текущих общепринятых инструкций.

Лекарственное средство Розистер® можно принимать в любое время дня, независимо от приема пищи.

Лечение гиперхолестеринемии

Рекомендованная начальная доза составляет 5 или 10 мг перорально один раз в сутки как для пациентов, ранее не применяли статины, так и переведенных на лекарственное средство по приему другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать уровни холестерина у каждого отдельного пациента и риск сердечно-сосудистых нарушений в будущем, а также вероятность развития побочных реакций. В случае необходимости повышать дозу до следующего уровня можно через 4 недели (см. Раздел «Фармакодинамика»). Учитывая то, что на фоне применения лекарственного средства в дозе 40 мг

нежелательные реакции возникают чаще, чем при меньших дозах (см. Раздел «Побочные реакции»), окончательно титровать дозу до максимальной дозы 40 мг стоит только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых нарушений (в частности у больных с семейной гиперхолестеринемией), у которых не удалось достичь цели лечения при применении дозы 20 мг и которые будут находиться под регулярным наблюдением (см. раздел «Особенности применения»). Во время инициации приема лекарственного средства в дозе 40 мг рекомендован надзор специалистов.

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений

Известно, что во время исследования снижение риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы суточная доза лекарственного средства составляла 20 мг.

Пациенты пожилого возраста

Рекомендованная начальная доза для пациентов в возрасте > 70 лет составляет 5 мг (см. Раздел «Особенности применения»). Другая коррекция дозы в силу возраста не нужна.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции почек коррекция дозы не требуется.

Рекомендованная начальная доза для пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина <60 мл / мин) составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана пациентам с умеренными нарушениями функции почек.

Применение лекарственного средства Розистер® пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек противопоказано в любых дозах (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Противопоказания»).

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени, оценивались в 7 или менее баллов по шкале Чайлд-Пью, повышение системной экспозиции розувастатина не наблюдалось. Однако у лиц с нарушениями в 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью системная экспозиция росла (см. Раздел «Фармакокинетика»). У таких пациентов целесообразна оценка функции почек (см. Раздел «Особенности применения»). Опыт применения лекарственного средства пациентам, которые набрали более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Лекарственное средство Розистер® противопоказан пациентам с активными заболеваниями печени (см. Раздел «Противопоказания»).

Расовая принадлежность

У пациентов монголоидной расы наблюдалась повышенная системная экспозиция лекарственного средства (см. Разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания» и «Особенности применения»). Рекомендованная начальная доза для пациентов монголоидной расы происхождения составляет 5 мг, доза 40 мг таким пациентам противопоказана.

Генетический полиморфизм

Определенные типы генетического полиморфизма могут приводить к повышению экспозиции розувастатина (см. Раздел «Фармакокинетика»). Пациентам с известной наличием таких типов полиморфизма рекомендуется применять меньшую дозу розувастатина.

Пациенты со склонностью к развитию миопатии

Рекомендованная начальная доза для пациентов с факторами риска развития миопатии составляет 5 мг (см. Раздел «Особенности применения»).

Доза 40 мг противопоказана некоторым из таких пациентов (см. Раздел «Противопоказания»).

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

Дети

Применение лекарственного средства детям должен проводить только специалист.

Применять детям и подросткам в возрасте от 10 до 17 лет (мальчики на стадии развития ИИ и выше Таннером и девушки, в которых менструации начались менее года назад).

Начальная суточная доза для детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 5 мг в сутки. Лекарственное средство обычно следует принимать перорально в дозах от 5 мг до 20 мг один раз в сутки.

Повышать дозу следует в соответствии с индивидуальными ответами ребенка на лечение и переносимости лекарственного средства, следуя рекомендациям по лечению детей (см. Раздел «Особенности применения»). Перед началом терапии розувастатином детям и подросткам следует назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которой пациенты должны соблюдать и во время лечения. Безопасность и эффективность лекарственного средства в дозах более 20 мг в этой популяции не исследовали.

Таблетки по 40 мг не применять детям.

Дети до 10 лет

Опыт лечения детей в возрасте до 10 лет ограничен применением лекарственного средства небольшому количеству пациентов (в возрасте от 8 до 10 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Таким образом, розувастатин не рекомендуется применять детям до 10 лет.

Передозировка

Специфического лечения передозировки нет. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматически и в случае необходимости - принять поддерживающих мероприятий. Нужно контролировать функции печени и уровне УК. Эффективность гемодиализа маловероятна.

Побочные реакции

Со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

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

Со стороны эндокринной системы: сахарный диабет *.

Со стороны психики: депрессия.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, полиневропатия, потеря памяти, периферическая невропатия, расстройства сна (в том числе бессонница и ночные кошмары).

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

Со стороны желудочно-кишечного тракта: запор, тошнота, боль в животе, панкреатит, диарея.

Со стороны пищеварительной системы: повышение уровня печеночных трансаминаз, желтуха, гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: зуд, сыпь, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани: миалгия, миопатия (в том числе миозит), рабдомиолиз, волчаночноподобный синдром, разрыв мышц, артралгия, нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывами, иммуноопосредованных некротизирующая миопатия.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: гематурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия.

Общие нарушения и состояние места введения: астения, отек.

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 при применении других ингибиторов ГМГ-КоА, частота нежелательных реакций имеет тенденцию зависеть от дозы.

Влияние на почки

Протеинурия, обнаруженная в результате анализа по тест-полосками и преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, принимавших розувастатин. Изменения содержания белка в моче от нуля или следов до значения ++ или более наблюдались в $<1\%$ пациентов периодически в ходе применения лекарственного средства в дозах 10 и 20 мг и примерно в 3% - при дозе 40 мг. Небольшое увеличение частоты изменения содержания от нуля или следов до значения + наблюдались при дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась или исчезала спонтанно при продолжении терапии.

По данным исследований и постмаркетинговых наблюдений в настоящее время не выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

На фоне применения розувастатина отмечены случаи гематурии; по данным исследований частота ее мала.

Влияние на скелетную мускулатуру

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

У пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое увеличение уровней УК; в большинстве случаев явление было слабым, асимптомно и временным. Если уровни УК повышенные (> 5 раз выше верхней границы нормы), лечение следует прекратить (см. Раздел «Особенности применения»).

Влияние на печень

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

На фоне применения некоторых статинов отмечались такие побочные эффекты как расстройство половой функции и отдельные случаи интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении (см. Раздел «Особенности применения»).

Частота сообщений о рабдомиолиз, серьезные нарушения со стороны почек и печени (преимущественно повышение активности печеночных трансаминаз) больше при применении розувастатина в дозе 40 мг.

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 и подростков по сравнению со взрослыми (см. Раздел «Особенности применения»). Однако профиль безопасности розувастатина у детей и подростков был подобным таковому у взрослых.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства является важным. Это позволяет продолжать контроль за соотношением польза / риск применения лекарственного средства. Просьба к медицинским работникам сообщать о любых подозреваемые побочные реакции в соответствии с национальной системы сообщений.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АО «Киевский витаминный завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

04073, Украина, г. Киев, ул. Копылевская, 38.

Источник инструкции

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