

Состав

действующее вещество: розувастатин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 10 мг розувастатина в виде 10,40 мг розувастатина кальция;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кальция фосфат, кросповидон, магния стеарат
пленочная оболочка: лактоза моногидрат, гипромеллоза, глицерин триацетат, титана диоксид (Е 171), для таблеток по 10 мг - железа оксид красный (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки по 10 мг - розовая, покрытая оболочкой, круглые, двояковыпуклые, примерно 7 мм (диаметр), выгравирована таблетка; на лицевой стороне "ZD4522 10", на обратной стороне ничего.

Фармакотерапевтическая группа

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

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

Фармакодинамическое действие

Крестор снижает повышенный уровень холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов и повышает уровни холестерина ЛПВП. Он также уменьшает

уровни apoB, ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и повышает уровень apoA-I (таблица 1). Крестор также уменьшает соотношение ХС ЛПНП/ХС-ЛПВП, общего ХС/ХС-ЛПВП, ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и apo/apoA-I.

Ответ на дозу у пациентов с первичной гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (откорректирована средняя процентная изменение по сравнению с исходным уровнем)

Доза	N	ХС- ЛПНЩ	Общий ХС	ХС- ЛПВЩ	ТГ	ХС- неЛПВЩ	apoB	apoA-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Клиническая эффективность

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

По объединенным данным исследований фазы III Крестор эффективно снижал уровни холестерина у большинства пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (средний начальный уровень ХС-ЛПНП примерно 4,8 ммоль/л) до целевых значений, установленных признанным руководством Европейского общества атеросклероза (EAS; 1998); примерно у 80% пациентов, принимавших препарат в дозе 10 мг, удалось достичь нормативных целевых уровней ХС ЛПНП за EAS (<3 ммоль/л).

В большом исследовании 435 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией принимали Крестор в дозах от 20 до 80 мг по схеме усиленного титрования дозы. Благотворное влияние лекарственного средства на показатели липидов и достижения целевых уровней отмечали при всех дозах. После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель лечения) ХС ЛПНП снизился на 53%. В 33% пациентов был достигнут нормативных уровней ХС

ЛПНП за EAS (<3 ммоль/л).

В открытом исследовании усиленного титрования доз ответ на применение лекарственного средства Крестор в дозе 20-40 мг изучалась в 42 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. В общей популяции уровень ХС ЛПНП снизился в среднем на 22%.

В клинических исследованиях с участием ограниченного числа пациентов наблюдался аддитивный эффект лекарственного средства Крестор 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»).

В многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании (METEOR) 984 пациента 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 возрастанию толщины комплекса интима-медиа сонной артерии (ТКИМСА)) были рандомизированы в две группы и принимали один раз в сутки или 40 мг розувастатина или плацебо в течение 2 лет. По сравнению с плацебо розувастатин значительно замедлял прогрессирование максимальной ТКИМСА в 12 точках сонной артерии на $-0,0145$ мм/год [95% доверительный интервал - $0,0196$, $-0,0093$; $p < 0,0001$]. Изменение по сравнению с исходным уровнем составляла $-0,0014$ мм/год ($-0,12\%$ /год (статистически незначимы)) в группе розувастатина по сравнению с прогрессированием $+0,0131$ мм/год ($1,12\%$ / год ($p < 0,0001$)) в группе плацебо. Прямой корреляции между уменьшением ТКИМСА и снижением риска нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы продемонстрировано не было. К исследованию METEOR были привлечены пациенты с низким риском ишемической болезни сердца, которые не являются представителями целевой популяции применения лекарственного средства Крестор 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»).

В интервенционном исследовании розувастатина с целью обоснования применения статинов как средства первичной профилактики (JUPITER) влияние розувастатина на частоту значительных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний оценивали в 17 802 мужчин (≥ 50 лет) и женщин (≥ 60 лет).

Участники исследования были случайным образом распределены в группы плацебо (n = 8901) или розувастатина в дозе 20 мг один раз в сутки (n = 8901) и за ними наблюдали в среднем в течение 2 лет.

Концентрации холестерина ЛПНП уменьшились на 45% ($p < 0,001$) в группе розувастатина по сравнению с группой плацебо.

В post-hoc анализе данных подгруппы пациентов высокого риска с исходным значением $> 20\%$ по Фрамингемской шкале (1558 участников) наблюдалось значительное снижение частоты комбинированной конечной точки, охватывала смерть от сердечно-сосудистых событий, инсульт и инфаркт миокарда ($p = 0,028$), в группе розувастатина по сравнению с плацебо. Уменьшение абсолютного риска составило 8,8 случаев на 1000 пациенто-лет. Показатель общей смертности оставался неизменным в этой группе высокого риска ($p = 0,193$). В post-hoc анализе данных подгруппы высокого риска (9302 участники в целом) с исходным значением $\geq 5\%$ по шкале SCORE (экстраполированы с целью включения данных участников старше 65 лет) наблюдалось значимое снижение частоты комбинированной конечной точки, охватывала смерть от сердечно-сосудистых событий, инсульт и инфаркт миокарда ($p = 0,0003$), в группе розувастатина по сравнению с плацебо. Снижение абсолютного риска, выраженного по частоте событий, составило 5,1 случая на 1000 пациенто-лет. Показатель общей смертности в этой подгруппе высокого риска оставался неизменным ($p = 0,076$).

В исследовании JUPITER 6,6% участников группы приема розувастатина и 6,2% участников группы плацебо прекратили применение исследуемого лекарственного средства через побочные эффекты. Наиболее частыми нежелательными явлениями, которые приводили к прекращению лечения, были миалгия (0,3% в группе розувастатина, 0,2% - плацебо), боль в животе (0,03% в группе розувастатина, 0,02% - плацебо) и сыпь (0,02% в группе розувастатина, 0,03% - плацебо). Наиболее частыми нежелательными явлениями, которые наблюдались в группе розувастатина с частотой, большей или равной отмеченной в группе плацебо, были инфекции мочевых путей (8,7% в группе розувастатина, 8,6% - плацебо), назофарингит (7,6% в группе розувастатина, 7,2% - плацебо), боль в спине (7,6% в группе розувастатина, 6,9% - плацебо) и миалгия (7,6% в группе розувастатина, 6,6% - плацебо).

Дети

В двойном слепом рандомизированном, многоцентровом, плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании (n = 176, 97 участников мужского и 79 - женского пола) с последующим 40-недельным периодом (n = 173, 96

участников мужского и 77 - женского пола) открытого титрования дозы розувастатина пациенты в возрасте 10-17 лет (II-IV стадии развития по Таннером, девушки, у которых менструации начались менее 1 год назад) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в течение 12 недель получали розувастатин в дозе 5, 10 или 20 мг/сут или плацебо, после чего все участники ежедневно принимали розувастатин в течение 40 недель. В начале исследования примерно 30% пациентов были в возрасте 10-13 лет и примерно 17%, 18%, 40% и 25% из них находились на II, III, IV и V стадии развития по Таннером соответственно.

Уровень ХС ЛПНП снизился на 38,3%, 44,6% и 50,0% 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 70 из 173 пациентов (40,5%) удалось достичь целевого уровня ХС ЛПНП менее 2,8 ммоль/л.

После 52 недель исследуемого лечения не было выявлено никакого влияния на рост, массу, ИТМ или половое созревание (см. Раздел «Особенности применения»). Опыт клинического исследования детей и подростков ограничен, и долговременные эффекты розувастатина (> 1 года) на половое созревание неизвестны. Это исследование (n = 176) не приемлемо для сравнения жидких нежелательных явлений.

Фармакокинетика

Всасывание

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.

Выведение

Примерно 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с калом (вместе завязнув и невсасываемое действующее вещество), остальное выводится с мочой. Примерно 5% выводится с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения составляет примерно 19 часов и не увеличивается при повышении дозы. Среднее геометрическое значение клиренса лекарственного средства из плазмы крови составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации - 21,7%). Как и у других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, печеночный захвата розувастатина происходит при участии 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

В исследовании 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

В исследовании больных с различными степенями 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 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 лекарственного средства Крестор.

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 18 пациентов детского возраста показало, что экспозиция лекарственного средства у детей подобна экспозиции у взрослых пациентов. Также результаты свидетельствуют, что значительных отклонений пропорционально дозам 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 липидоснижающих 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 (см. Раздел «Фармакологические»), в дополнение к коррекции других факторов риска.

Противопоказания

Крестор противопоказан:

- пациентам с повышенной чувствительностью к розувастатину или любому 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, втрое превышают верхнюю границу нормы (ВГН);
- пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- пациентам с миопатией;
- пациентам, которые одновременно получают циклоспорин;
- в период беременности и кормления грудью, а также женщинам, репродуктивного возраста, не использующие надлежащие средства контрацепции.

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

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 «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»).

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 эфлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение лекарственного средства Крестор 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», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», таблицу 2).

Циклоспорин

В период совместного применения лекарственного средства Крестор и циклоспорина значение AUC розувастатина были в среднем примерно в 7 раз выше, чем те, которые наблюдались у здоровых добровольцев (см. Таблицу 2). Крестор 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 2). Например, в исследовании фармакокинетики 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 лекарственного средства Крестор и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательного обдумывания коррекции дозы лекарственного средства Крестор, учитывая ожидаемый рост экспозиции розувастатина (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», таблицу 2).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

Одновременное применение лекарственного средства Крестор 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 возможно фармакодинамическое 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 применяют 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 лекарственного средства Крестор в дозе 10 мг и эзетимиба 10 мг пациентам с гиперхолестеринемией приводило к росту AUC розувастатина в 1,2 раза (таблица 2). Нельзя исключать фармакодинамического взаимодействия между лекарственным средством Крестор и эзетимиба, что может привести к нежелательным явлениям (см. Раздел «Особенности применения»).

Антацидные лекарственные средства

Одновременное применение лекарственного средства Крестор 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 лекарственного средства Крестор. Клиническая значимость этого взаимодействия не изучалась.

Эритромицин

Одновременное применение лекарственного средства Крестор и эритромицина снижало AUC розувастатина на 20%, а C_{max} - на 30%. Это взаимодействие может быть вызвано 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 (см. Также таблицу 2)

При необходимости применения лекарственного средства Крестор с другими лекарственными средствами, способными повышать экспозиции розувастатина дозу лекарственного средства Крестор нужно скорректировать. Если ожидается, что экспозиция лекарственного средства (AUC) возрастет примерно в 2 или более раз, применение Крестора следует начинать с дозы 5 мг один раз в сутки. Максимальную суточную дозу лекарственного средства Крестор следует скорректировать таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала экспозицию, отмечается при приеме дозы 40 мг/сут без применения лекарственных средств, взаимодействующих с лекарственным средством; например, при применении с гемфиброзилом доза Крестора 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 убывания величины) по опубликованным данным клинических исследований

Режим дозирования лекарственного средства, взаимодействует	Режим дозирования розувастатина	Изменения AUC розувастатина *
Циклоспорин от 75 мг дважды в сутки до 200 мг дважды в сутки, 6 месяцев	10 мг один раз в сутки, 10 дней	↑ 7,1 раза
Регорафениб 160 мг один раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	↑ 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки, 8 дней	10 мг, однократно	↑ 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг один раз в сутки	10 мг, однократно	↑ 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки / дасабувир 400 мг дважды в сутки, 14 дней	5 мг однократно	↑ 2,6 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг один раз в сутки, 11 дней	10 мг, однократно	↑ 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг один раз в сутки, 7 дней	5 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней	20 мг один 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 дважды в сутки, 7 дней	80 мг, однократно	↑ 1,9 раза
Елтромбопак 75 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, однократно	↑ 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 7 дней	10 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 1,5 раза

Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг два раза в сутки, 11 дней	10 мг, однократно	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг дважды в сутки	Не известно	↑ 1,4 раза
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, однократно	↑ 1,4 раза **
Эзетимиб 10 мг один раз в сутки, 14 дней	10 мг один раз в сутки, 14 дней	↑ 1,2 раза **
Фозампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 8 дней	10 мг, однократно	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг три раза в сутки, 5 дней	10 мг, однократно	↔
Фенофибрат 67 мг трижды в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Рифампицин 450 мг один раз в сутки, 7 дней	20 мг, однократно	↔
Кетоконазол 200 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, однократно	↔
Флуконазол 200 мг один раз в сутки, 11 дней	80 мг, однократно	↔
Эритромицин 500 мг четыре раза в сутки, 7 дней	80 мг, однократно	↓ 20%
Байкалин 50 мг три 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 - ↓.

** Было проведено несколько исследований взаимодействия при различных дозах лекарственного средства Крестор, в таблице 2 представлены наиболее значимое соотношение.

Влияние розувастатина на сопутствующие лекарственные средства

Антагонисты витамина К

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

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительной терапии (ГЗТ)

Одновременное применение лекарственного средства Крестор и пероральных контрацептивов приводило к повышению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое повышение уровней в плазме крови следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Данных о фармакокинетике лекарственных средств у пациентов, одновременно принимающих Крестор и ГЗТ, нет, поэтому нельзя исключать подобного эффекта. Однако комбинация широко применялась женщинам в рамках клинических исследований и переносилась хорошо.

Другие лекарственные средства

Дигоксин

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

Фузидиевая кислота

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

Пациентам, у которых применение системной фузидиевой кислотой считается необходимым, лечение Крестором следует прекратить на весь срок лечения фузидиевой кислотой. См. «Особенности применения».

Дети

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

Особенности применения

Влияние на почки

Протеинурия, обнаруженная в результате анализа по тест-полосками и преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, лечившихся высокими дозами Крестора, в том числе 40 мг, и в большинстве случаев была временной или прерывистой. Протеинурия ни была предвестником острой или прогрессирующей болезни почек (см. Раздел «Побочные реакции»). Частота сообщений про серьезные явления со стороны почек в постмаркетинговых исследованиях выше при применении дозы 40 мг. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, следует регулярно проверять функцию почек.

Влияние на скелетную мускулатуру

Со стороны скелетной мускулатуры, например миалгия, миопатия и редко рабдомиолиз наблюдались у пациентов, принимавших Крестор 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 Крестора, в постмаркетинговый период была выше при дозе 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 исходные 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 исходное значение КК более чем в 5 раз превышает ВНМ, применение лекарственного средства начинать не следует.

Перед началом лечения

Крестор, 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 (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»);
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов связан с лечением риск нужно оценивать, сравнивая с ожидаемой пользой; также рекомендуется клинический мониторинг. Если исходные 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 $\text{УК} \leq 5 \times \text{ВМН}$). В случае исчезновения симптомов и нормализации уровня КФК можно восстановить терапию препаратом Крестор или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в малейшей дозе и под тщательным наблюдением. Регулярно проверять уровень КФК в бессимптомные пациенты нет необходимости. Очень редко сообщалось 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.

В клинических исследованиях не было получено доказательств повышенного воздействия на скелетную мускулатуру у небольшого количества пациентов, которые принимали Крестор и сопутствующие лекарственные средства. Однако повышение частоты миозита и миопатии отмечалось у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилом, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и макролидными антибиотиками. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА. Поэтому применять Крестор в сочетании с гемфиброзилом не рекомендуется. Польза дальнейшего изменения уровня липидов при применении лекарственного средства Крестор в сочетании 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»).

Крестор не следует применять совместно с системными лекарственными средствами фузидиевая кислота или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиевой кислотой. Пациентам, у которых применение системной фузидиевой кислоты считается жизненно необходимым, лечение статинами следует прекратить на весь срок лечения фузидиевой кислотой. Сообщалось про рабдомиолиз (в том числе несколько смертельных 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 Крестора и фузидиевой кислоты должна рассматриваться только в каждом конкретном случае и под тщательным медицинским наблюдением.

Крестор 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, Крестор 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 лекарственного средства Крестор следует прекратить или уменьшить дозу, если уровень трансаминаз в сыворотке более чем в три раза 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 лекарственным средством Крестор.

В послерегистрационный период изредка сообщалось о летальных или нелетальных случаях печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, в том числе розувастатин. Если на фоне лечения лекарственным средством Крестор развивается серьезное поражение печени с клинической симптоматикой и/или гипербилирубинемией или желтухой, немедленно прекратите прием препарата. Если другие причины не выявлено, не восстанавливает лечения лекарственным средством Крестор.

Расовая принадлежность

Исследования фармакокинетики свидетельствуют о росте экспозиции у пациентов монголоидной расы примерно вдвое по сравнению с европейцами (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

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 лекарственного средства Крестор у пациентов с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы Крестора у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение лекарственного средства с некоторыми ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза Крестора не скорректированы (см. Раздел «Способ

применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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, сообщалось об исключительных случаях интерстициальной болезни легких (см. Раздел «Побочные реакции»). К проявлениям этой болезни можно отнести одышку, непродуктивный кашель и общее ухудшение состояния (утомляемость, 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 по национальным руководствам.

В исследовании JUPITER 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. После 52 недель исследуемого лечения никакого влияния на рост, массу тела, ИМТ или половое созревание обнаружено не было (см. Раздел «Фармакологические»). Опыт клинических исследований применения лекарственного средства детям и подросткам ограничен, и долгосрочные

эффекты применения розувастатина (> 1 год) на половое созревание неизвестны.

В клиническом исследовании 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 лекарственного средства Крестор на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. Однако, учитывая фармакодинамические свойства лекарственного средства, маловероятно, что Крестор будет оказывать влияние на такую способность. При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует учитывать возможность головокружения в период лечения.

Применение в период беременности или кормления грудью

Крестор противопоказан в период беременности и 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 попадает в грудное молоко и учитывая, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут вызывать серьезные побочные реакции у младенцев, женщинам, которые нуждаются в лечении лекарственным средством Крестор, 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 руководств.

Лекарственное средство Крестор 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. При необходимости повышать дозу до следующего уровня можно через 4 недели (см. Раздел «Фармакологические»). 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 событий

В исследовании снижение риска сердечно-сосудистых событий лекарственное средство применяли в дозе 20 мг в сутки (см. Раздел «Фармакологические»).

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 Крестор пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек противопоказано в любых дозах (см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

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. Крестор противопоказан пациентам с активными заболеваниями печени (см. Раздел «Противопоказания»).

Расовая принадлежность

У пациентов монголоидной расы наблюдалась повышенная системная экспозиция лекарственного средства (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Рекомендованная начальная доза для пациентов монголоидной расы 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 известным наличием таких типов полиморфизма рекомендуется применять меньшую дозу лекарственного средства Крестор.

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 Крестора с определенными лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию розувастатина в плазме вследствие взаимодействия с этими транспортными белками (например циклоспорином и определенными ингибиторами протеазы, в том числе комбинациями ритонавира с атазанавиром, лопинавира 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 лекарственным средством Крестор. Если сопутствующего применения этих лекарственных средств с Крестором избежать невозможно, следует тщательно взвесить пользу и риск от сопутствующего применения и соответствующим образом откорректировать дозу лекарственного средства Крестор (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дети

Применение лекарственного средства детям должен проводить только специалист.

Применяют детям и подросткам в возрасте от 10 до 17 лет (мальчики на стадии развития II 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. Препарат обычно принимают 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 исследовались.

Таблетки по 40 мг не назначают детям.

Дети до 10 лет

Опыт лечения детей в возрасте до 10 лет ограничен применением лекарственного средства небольшим количестве пациентов (в возрасте от 8 до 10

лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Таким образом, препарат Крестор 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

Нежелательные явления, отмечаются при применении Крестора, обычно легкие и временные. В контролируемых клинических исследованиях менее 4% пациентов, получавших Крестор, вышли из исследования из-за побочных реакций.

В нижеследующей таблице представлены профиль нежелательных реакций на розувастатин по данным клинических исследований и большого опыта послерегистрационного применения. Нежелательные реакции классифицированы по частоте и системно-органными классами (СОК).

По частоте нежелательные реакции распределены следующим образом: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редкие (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестной частоты (невозможно оценить по имеющимся данным).

Побочные реакции по данным клинических исследований и опыта послерегистрационного применения

Системно-органный класс	Частые	Нечастые	Редкие	Очень редкие
Со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения	
Со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности, в том числе ангионевротический отек	

Эндокринные расстройства	Сахарный диабет ¹			
Психические расстройства				
Со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение			Полиневропатия, потеря памяти
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения				
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор, тошнота, боль в животе		Панкреатит	
Со стороны пищеварительной системы			Повышение уровня печеночных трансаминаз	Желтуха, гепатит
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Зуд, сыпь, крапивница		
Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани	Миалгия		Миопатия (в том числе миозит), рабдомиолиз, волчанка-подобный синдром, разрыв мышц	Артралгия
Со стороны почек и мочевыделительной системы				Гематурия

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез				Гинекомастия
Общие нарушения и состояние места введения	Астения			

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 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, получавших Крестор. 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 в 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 клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений на сегодняшний день не выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

На фоне применения лекарственного средства Крестор отмечены случаи гематурии; по данным клинических 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 Крестора, 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:

Расстройство половой функции.

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 лекарственного средства 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 в 52-недельном клиническом исследовании с участием 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 про подозреваемые побочные реакции

Сообщение про подозреваемые побочные 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 подозреваемых побочных реакциях согласно национальной системы сообщений.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Упаковка

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АстраЗенека ЮК Лимитед (производитель, ответственный за упаковку, контроль и выпуск серии), Великобритания.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, SK10 2NA, Великобритания.

Источник инструкции

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