

Состав

действующее вещество: розувастатин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит розувастатина (в форме розувастатина кальция) 20 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102); кальция фосфат; кросповидон; магния стеарат

пленочное покрытие Opadry® II Pink 85F240091: спирт поливиниловый, титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль, тальк, железа оксид красный (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

20 мг - круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «RS 20» на одной стороне и гладкие с другой.

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

Фармакодинамическая действие

Розувастатин снижает повышенный уровень холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов и повышает уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Он также уменьшает уровни аполипопротеина В (апо), холестерина (ХС) -неЛПВЩ, ХС-ЛПОНП, триглицеридов (ТГ) -ЛПДНЩ и повышает уровень аполипопротеинов А (апоА-И) (таблица 1). Розувастатин также уменьшает соотношение ХС ЛПНП / ХС-ЛПВП, общего ХС / ХС-ЛПВП, ХС-неЛПВП / ХС-ЛПВП и апо / апоА-И.

Таблица 1 Ответ на дозу у пациентов с первичной гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (откорректирована средняя процентная изменение по сравнению с исходным уровнем)

Доза	N	ХС ЛПНП	В общий ХС	ХС ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	апо	апоА-I
Плацебо	13	-7	-	-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 розувастатина, 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 сахарным диабетом или пациенты с семейной гиперхолестеринемией.

По объединенным данным исследований фазы III, розувастатин 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 признанными рекомендациями Европейского

общества по изучению атеросклероза (EAS; 1998); примерно у 80% пациентов, принимавших розувастатин 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 розувастатин в дозах от 20 до 80 мг по схеме усиленного титрования дозы. Благоприятное влияние на показатели липидов и достижения целевых уровней отмечался 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 розувастатина в дозах 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 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»).

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 2 группы и принимали 1 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, не были представителями целевой популяции применения розувастатина в дозе 40 мг. Дозу 40 мг следует применять 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 1 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.

Ретроспективный анализ данных подгруппы пациентов высокого риска с исходным значением $> 20\%$ за Фрамингемской шкале (1558 участников) обнаружил значительное снижение частоты комбинированной конечной точки, охватывала смерть от сердечно-сосудистых осложнений, инсульт и инфаркт миокарда ($p = 0,028$), в группе розувастатина по сравнению с плацебо.

Уменьшение абсолютного риска составило 8,8 случая на 1000 пациенто-лет. Показатель общей смертности оставался неизменным в этой группе высокого риска ($p = 0,193$). Ретроспективный анализ 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) обнаружил значимое снижение частоты комбинированной конечной точки, охватывала смерть от сердечно-сосудистых осложнений, инсульт и инфаркт миокарда ($p = 0,0003$), в группе розувастатина по сравнению с плацебо. Снижение абсолютного риска, выраженного по частоте возникновения осложнений, 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 розувастатина 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 высыпания (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).

Особые группы пациентов

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 (на 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, индекс массы тела (ИМТ) или половое созревание (см. Раздел «Особенности применения»). Опыт клинического исследования детей и подростков ограничен, и долгосрочные эффекты розувастатина (> 1 года) на половое созревание неизвестны. Это исследование (n = 176) не дает возможности сравнивать жидкие побочные эффекты.

Фармакокинетика

Всасывания

После приема внутрь максимальная концентрация (C_{max}) розувастатина в плазме тельно достигается через 5 часов. 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 Р450. Основным задействованным изоферментом является СYP2C9, несколько меньшую роль играют 2C19, 3A4 и 2D6. Основными определенными метаболитами являются N-десметил- 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 составляет около 50 л / ч (коэффициент вариации - 21,7%). Как и в других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, печеночная захвата розувастатина происходит при участии мембранного транспортера ОАТР-С, который играет важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность

Системная экспозиция (AUC) розувастатина увеличивается пропорционально дозе. При многократном ежедневном применении параметры фармакокинетики не изменяются.

Особые группы пациентов

Пациенты разного возраста и пола

Не наблюдалось клинически 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»).

Пациенты разной расы

Исследования фармакокинетики обнаружили, что у пациентов азиатской 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.

Пациенты с нарушениями 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.

Пациенты с нарушениями функции печени

В исследовании пациентов 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 2 пациентов, состояние которых оценивалось в 8 и 9 баллов 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.

Пациенты с генетическим полиморфизмом

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 повышенная по сравнению с генотипами SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Специальное генотипирование в клинической практике не предусмотрено, но пациентам с таким полиморфизмом рекомендуется применять меньшую дозу розувастатина.

Дети

Фармакокинетические параметры у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет полностью не определены. Небольшое исследование фармакокинетики розувастатина (в форме таблеток) с участием 18 пациентов детского возраста показало, что его экспозиция у детей подобна экспозиции у взрослых пациентов. Также результаты свидетельствуют, что значительных отклонений пропорционально дозам не ожидается.

Показания

Лечение гиперхолестеринемии

Применять 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.

Применять при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии как дополнение к диете и других липидоснижающих средств (например афереза ЛПНП) или в случаях, когда такое лечение нецелесообразно.

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений

Применять для предотвращения значительным сердечно-сосудистым нарушением у пациентов, которые, по оценкам, имеют высокий риск первого случая сердечно-сосудистого нарушения (см. Раздел «Фармакодинамика»), в дополнение к коррекции других факторов риска.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к розувастатину или любой из вспомогательных веществ препарата.

- Активные заболевания печени, в том числе с устойчивыми повышением уровней плазменных трансаминаз неизвестной этиологии и любыми повышением уровней плазменных трансаминаз, что втрое превышает верхнюю границу нормы (ВГН).
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин).
- Миопатия.
- Одновременное применение циклоспорина.

- Беременность.
- Период кормления грудью.
- Применение женщинам, репродуктивного возраста, которые не используют надлежащие средства контрацепции.

Розувастатин в дозе 40 мг противопоказан 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 розувастатина в плазме крови
- Принадлежность к азиатской 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 лекарственных средств 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 «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие механизмы», таблицу 2).

Циклоспорин

В случае одновременного применения с циклоспорином значение AUC розувастатина были в среднем примерно в 7 раз выше, чем те, которые наблюдались у здоровых добровольцев (см. Таблицу 2). Одновременное

применение этих средств противопоказано (см. «Противопоказания»). На концентрацию циклоспорина в плазме крови одновременный прием с розувастатином не влиял.

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 розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательного обдумывания коррекции дозы розувастатина, исходя из ожидаемого роста экспозиции розувастатина (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», таблицу 2).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

Одновременное применение с гемфибросилом приводило к росту AUC и C_{max} розувастатина в 2 раза (см. Раздел «Особенности применения»).

Исходя из данных специальных исследований, фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом не ожидается, однако возможна фармакодинамическая взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы (> 1 г / сут) ниацин (никотиновая кислота) увеличивают риск миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, вероятно за счет того, что они могут вызывать развитие миопатии, когда их применяют отдельно. Одновременное применение розувастатина в дозе 40 мг и фибратов противопоказано (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Таким пациентам применение розувастатина следует начинать 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 (таблица 2). Нельзя исключать фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимиба, что может привести к побочным реакциям (см. Раздел «Особенности применения»).

Антацидные средства

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

Эритромицин

Одновременное применение с эритромицином 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

В случае необходимости применения розувастатина с другими лекарственными средствами, способными повышать экспозицию розувастатина дозу розувастатина нужно скорректировать. Если ожидается, что экспозиция (AUC) розувастатина возрастет примерно в 2 или более раз, его применение следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки. Максимальную суточную дозу розувастатина следует скорректировать таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала экспозицию, отмечается при приеме дозы 40 мг / сут без применения лекарственных средств, с ним взаимодействуют; 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).

Таблица 2

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 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
Симепривир 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг, однократно	↑ 2,8 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, 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 один раз в сутки, 7 дней	↑ 2,1 раза

Клопидогрел 300 мг нагрузочная доза, поддерживающая доза 75 мг в течение 24 часов	20 мг 1 раз в сутки	↑ 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 один 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
Дронедазон 400 мг 2 раза в сутки	неизвестно	↑ 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг, однократно	↑ 1,4 раза **
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг один 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 - ↓.

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

Влияние розувастатина на сопутствующие лекарственные средства.

Антагонисты витамина К

Как и при применении 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 антикоагулянт 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 следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Данных о фармакокинетике у пациентов, одновременно принимающих розувастатин и ГЗТ, нет, поэтому нельзя исключать подобного эффекта. Однако комбинация широко применялась женщинам в рамках клинических исследований и переносилась хорошо.

Дигоксин

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

Лопинавир / ритонавир

В фармакологическом исследовании одновременное применение розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (лопинавир 400 мг / ритонавир 100 мг), здоровым добровольцам ассоциировалось с примерно двукратным и пятикратным увеличением показателей равновесного AUC (0-24) и C_{max} розувастатина соответственно. Взаимодействие между розувастатином и другими ингибиторами протеазы не изучалась.

Фузидиевая кислота

Исследование взаимодействия розувастатина и фузидиевой кислоты не проводили. Риск миопатии, включая рабдомиолиз, повышается при одновременном применении фузидиевой кислоты со статинами. Механизм этого взаимодействия (будь то фармакодинамический или фармакокинетический, или и то и другое) пока неизвестен. Сообщалось о рабдомиолиз (включая летальные случаи) у пациентов, которые получали эту комбинацию.

В случае необходимости лечение Фузидиевая кислотой применения розувастатина следует прекратить в течение всего срока лечения Фузидиевая кислотой (см. Раздел «Особенности применения»).

Особые группы пациентов

Дети

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

Особенности применения

Влияние на почки

Протеинурия, преимущественно канальцевого происхождения, выявленная в результате анализа по тест-полосками, наблюдалась у пациентов, получавших высокие дозы розувастатина, 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 о серьезных явления со стороны почек в постмаркетинговых исследованиях выше при применении дозы 40 мг. В случае применения лекарственного средства 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, получавших розувастатин в любых дозах, особенно более 20 мг. Единичные случаи рабдомиолиза отмечались при приеме 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 дозе 40 мг. Имеются сообщения о редких случаях иммуноопосредованных некротической миопатии, клинически проявляется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышением уровня плазменной КФК, во время лечения или после прекращения лечения статинами, включая розувастатин. В этом случае может потребоваться дополнительные нейромышечные и серологические исследования, лечение

иммуносупрессивными препаратами.

Влияние на 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 ВМН, не следует начинать применение препарата.

Перед началом применения розувастатина

Лекарственное средство, как и остальные ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с осторожностью применять 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 уровня препарата 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), не следует начинать применение препарата.

В период применения розувастатина

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 x раз выше верхней границы нормы) 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 применения лекарственного средства 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 некротической миопатии (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином. Клиническими проявлениями ИОНМ является слабость проксимальных мышц и повышение плазменного уровня УК, сохраняется даже после отмены статинов.

В клинических исследованиях не было получено доказательств повышенного воздействия на скелетную мускулатуру у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин и сопутствующие препараты. 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 средствами, ингибиторами протеазы и макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому одновременное применение розувастатина с гемфиброзилем не рекомендуется. Польза дальнейшего изменения уровня липидов при применении розувастатина в сочетании с фибратами или ниацином нужно тщательно взвешивать по сравнению с потенциальными рисками, связанными с применением таких комбинаций. Одновременное применение лекарственного средства в дозе 40 мг с фибратами противопоказано (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Также лекарственное средство не следует применять вместе с системными препаратами фузидиевая кислота или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиевая кислота. У пациентов, принимающих фузидиевая кислота, лечение статинами следует прекратить на весь срок лечения фузидиевая кислота. Зафиксированы случаи рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получавших одновременно фузидиевая кислота и статины (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Следует немедленно обратиться к врачу в случае возникновения каких-либо симптомов мышечной слабости, боли или чувствительности. Лечение статинами можно снова начать через 7 дней после последней дозы фузидиевая кислота. В отдельных случаях, когда требуется длительная системная терапия фузидиевая кислота, например для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения розувастатина и

фузидиевая кислота следует рассматривать только индивидуально и под тщательным медицинским наблюдением.

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

Влияние на печень

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

Рекомендуется проверять биохимические показатели функции печени перед началом лечения и через 3 месяца спустя. Применение лекарственного средства следует прекратить или уменьшить дозу, если уровень трансаминаз в плазме крови 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 применение лекарственного средства.

В послерегистрационный период изредка сообщалось о летальных или нелетальных случаях печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, в том числе розувастатин. Если во время лечения развивается серьезное поражение печени с клинической симптоматикой и / или гипербилирубинемией или желтухой, следует немедленно прекратить применение препарата. Если другие причины не выявлено, не следует возобновлять лечение.

Одновременное применение с ингибиторами протеазы

Повышенная системная экспозиция розувастатина наблюдалась у лиц, принимавших розувастатин одновременно с различными ингибиторами протеазы в сочетании с ритонавиром. Следует обдумать как польза от снижения уровня липидов у пациентов с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы. Одновременное применение лекарственного

средства с ингибиторами протеазы не рекомендуется, если его доза не скорректирована (см. Раздел «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Риск интерстициальной болезни 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 лекарственного средства следует прекратить.

Пациенты различных рас

Исследования фармакокинетики свидетельствуют о росте экспозиции у пациентов азиатской расы примерно вдвое по сравнению с европейцами. Для таких пациентов необходима коррекция дозы лекарственного средства (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»). Для пациентов азиатской расы начальная доза составляет 5 мг. Повышенная концентрация розувастатина в плазме крови была замечена в азиатских пациентах (см. Раздел «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Следует принять во внимание увеличенную системную экспозицию при лечении пациентов азиатской расы, в которых гиперхолестеринемия не контролируемой адекватно дозами розувастатина до 20 мг.

Пациенты с сахарным диабетом

Некоторые факты свидетельствуют, что статины, повышают уровень глюкозы в плазме крови и в некоторых пациентов, которые имеют высокий риск развития диабета в будущем, могут вызывать гипергликемию такого уровня, при котором необходимо надлежащее лечение диабета. Эту угрозу, однако, превышает снижение риска сосудистых нарушений при применении статинов, и поэтому она не должна быть основанием для прекращения терапии статинами. При применении лекарственного средства пациентов 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 рекомендациями.

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.

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина наблюдался рост HbA1c и уровня глюкозы в плазме крови. В некоторых случаях эти показатели могут превышать предельное значение для диагностики сахарного диабета, прежде всего у пациентов с высоким риском развития диабета.

В клинических исследованиях было показано, что монотерапия розувастатином не вызывает снижения базовой концентрации кортизола плазмы крови и не влияет на резерв надпочечников. При одновременном применении лекарственного средства и других препаратов, способных снижать уровень или активность эндогенных стероидных гормонов, например кетоконазола, спиронолактона и циметидина, следует соблюдать осторожность.

Пациенты с непереносимостью лактозы

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

Дети

Оценка линейного роста (рост), массы тела, ИМТ 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 «Фармакодинамика»). Опыт клинических исследований применения розувастатина детям и подросткам ограничен, и долговременные эффекты применения розувастатина (> 1 года) на половое созревание неизвестны.

В клиническом исследовании у детей и подростков, принимавших розувастатин в течение 52 недель, повышение уровня КК > 10 раз выше верхней границы нормы 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 автотранспортом или другими механизмами не проводилось. Однако, учитывая

фармакодинамические свойства розувастатина, маловероятно, что он будет делать влияние на такую способность. При управлении автотранспортом или другими механизмами следует учитывать возможность головокружения в период лечения.

Применение в период беременности или кормления грудью

Лекарственный препарат 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 розувастатина в период беременности. Данные исследований на животных по токсическому воздействию на репродуктивную функцию ограничены. Если пациентка забеременеет в период лечения, применение лекарственного средства следует немедленно прекратить.

Данных о проникновении розувастатина в грудное молоко у человека нет. Поскольку другие препараты этого класса попадают в грудное молоко и могут вызвать серьезные побочные реакции у младенцев, женщинам, которые нуждаются в лечении лекарственным средством, следует воздержаться от кормления грудью (см. Раздел «Противопоказания»).

Способ применения и дозы

Лекарственное средство предназначено для перорального применения. Таблетки можно принимать в любое время дня, независимо от приема пищи.

Перед началом применения лекарственного средства пациенту следует назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться и во время лечения.

Дозу розувастатина следует подбирать индивидуально в зависимости от цели терапии и ответа пациента на лечение, руководствуясь общепринятыми рекомендациями.

Взрослые

Лечение гиперхолестеринемии.

Рекомендованная начальная доза составляет 5 или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не применяли статины, так и переведенных на розувастатин 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 розувастатина в дозе 40 мг побочные реакции возникают чаще, чем при меньших дозах (см. Раздел «Побочные реакции»), окончательно титровать дозу до 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»). В начале приема препарата в дозе 40 мг рекомендован надзор специалистов.

Предотвращения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы

В исследовании снижение риска нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы розувастатин применяли в дозе 20 мг в сутки (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Дети

Лечение детям должен проводить только специалист.

Лекарственное средство 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. Обычно принимают в дозах от 5 мг до 20 мг 1 раз в сутки. Повышать дозу следует в соответствии с индивидуальными ответами ребенка на лечение и переносимости розувастатина, следуя рекомендациям по лечению детей (см. Раздел «Особенности применения»). Перед началом лечения детям и подросткам следует назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которой пациенты должны соблюдать и во время лечения. Безопасность и эффективность розувастатина в дозах более 20 мг в этой популяции не исследовались. Лекарственное средство в дозе 40 мг детям не применяют.

Особые группы пациентов

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.

Лекарственное средство в дозе 40 мг противопоказано пациентам с умеренными нарушениями функции почек. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек препарат противопоказан в любых дозах (см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями 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 розувастатина у пациентов с нарушениями функции печени более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Лекарственный препарат противопоказан пациентам с активными заболеваниями печени (см. Раздел «Противопоказания»).

Пациенты различных рас

У пациентов азиатской расы наблюдалась повышенная системная экспозиция розувастатина (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Рекомендованная начальная доза для таких пациентов составляет 5 мг. Применение лекарственного средства в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано.

Пациенты с генетическим полиморфизмом

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

Пациенты со склонностью к развитию миопатии

Рекомендованная начальная доза лекарственного средства для пациентов с факторами риска к развитию миопатии составляет 5 мг (см. Раздел «Особенности применения»). Применение лекарственного средства в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано (см. «Противопоказания»).

Пациенты, одновременно применяют другие лекарственные средства

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 его концентрацию в плазме крови вследствие взаимодействия с этими транспортными белками (например циклоспорином и определенными ингибиторами протеазы, в том числе комбинациями ритонавира с атазанавиром, лопинавир и / или типранавиром, см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). По возможности, следует рассмотреть применение альтернативных лекарственных средств и, в случае необходимости, временно прекратить применение препарата. Если одновременного применения этих лекарственных средств с розувастатином избежать невозможно, следует тщательно взвесить пользу и риск от одновременного применения и соответствующим образом откорректировать дозу лекарственного средства (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дети

Опыт лечения детей в возрасте до 10 лет ограничен применением розувастатина у небольшого количества пациентов (в возрасте от 8 до 10 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Таким образом, лекарственное средство не рекомендуется применять детям до 10 лет.

Передозировка

Специфического лечения передозировки нет. В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение и, при необходимости, принять поддерживающих мероприятий. Нужно контролировать функции печени и уровне УК. Эффективность гемодиализа маловероятна.

Побочные реакции

Побочные реакции, отмечаются при применении розувастатина, обычно легкие и временные. В контролируемых клинических исследованиях менее 4% пациентов, принимавших розувастатин, прекратили участие в исследовании через побочные реакции.

В нижеследующей таблице представлены побочные реакции на розувастатин по данным клинических исследований и большого опыта послерегистрационного применения. Побочные реакции классифицированы по системам органов и частоте следующим образом: часто ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Со стороны крови и лимфатической системы:

редко - тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы:

редко - реакции гиперчувствительности, в том числе ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы:

часто - сахарный диабет¹.

Со стороны психики:

неизвестно - депрессия.

Со стороны нервной системы:

часто - головная боль, головокружение очень редко - полиневропатия, потеря памяти; неизвестно - периферическая невропатия, расстройства сна (в том числе бессонница и ночные кошмары).

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:

неизвестно - кашель, одышка.

Со стороны пищеварительного тракта:

часто - запор, тошнота, боль в животе; редко - панкреатит неизвестно - диарея.

Со стороны пищеварительной системы:

редко - повышение уровня печеночных трансаминаз; очень редко - желтуха, гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

нечасто - зуд, сыпь, крапивница неизвестно - синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:

часто - миалгия; редко - миопатия (в том числе миозит), рабдомиолиз, волчанка-подобный синдром, разрывы мышц, очень редко - артралгия неизвестно - нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывами; иммуноопосредованных некротическая миопатия.

Со стороны почек и мочевыделительной системы:

очень редко - гематурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

очень редко - гинекомастия.

Со стороны организма в целом и реакции в месте введения:

часто - астения неизвестно - отек.

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

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота побочных реакций имеет тенденцию зависеть от дозы.

Влияние на почки

Протеинурия, преимущественно канальцевого происхождения, выявленная в результате анализа по тест-полосками, наблюдалась у пациентов, принимавших розувастатин. Изменения содержания белка в моче от нуля или следов до значения ++ или более наблюдались в $<1\%$ пациентов в некоторых временных точках в ходе применения розувастатина 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 клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений, на сегодня не выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

На фоне применения розувастатина также 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 розувастатина, особенно при дозах > 20 мг.

У пациентов, получавших 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), применение лекарственного средства 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. При применении розувастатина также отмечалось повышение уровня HbA1c.

На фоне применения некоторых статинов также отмечались такие побочные реакции: 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.

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

Изредка в послерегистрационный период сообщалось о нарушениях когнитивных функций (например ухудшение памяти, забывчивость, амнезия, спутанность сознания), которые ассоциируются с применением статинов. О таких когнитивные проблемы сообщалось в связи со всеми статинами. Явления, о которых говорится в сообщениях, обычно имеют легкий характер и проходят после отмены статинов, а также имеют разное время до появления симптомов (от 1 дня до нескольких лет) и до исчезновения симптомов (медиана - 3 недели).

Особые группы пациентов

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 о подозреваемых побочных реакции

Сообщение о подозреваемых побочных реакции, возникшие после регистрации лекарственного средства, очень важны. Это позволяет постоянно наблюдать за соотношением «польза / риск» лекарственного средства. Работникам системы здравоохранения порекомендовано сообщать о любых подозреваемых побочных реакции через национальную систему фармаконадзора.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Упаковка

10 таблеток в блистере, 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

УОРЛД Медицина ИЛАЧ САН. ВЕ Тиджей. А.Ш.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

15 Теммуз Махаллеши Джамии Йолу Джаддеси №50 Гюнешли Бешикташ /
Стамбул, Турция.

Источник инструкции

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