

Состав

действующее вещество: rosuvastatin;

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

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат, кросповидон, повидон, магния стеарат, опадрай II 85F розовый.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемические средства.

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

Фармакодинамическое действие

Розувастатин Ананта снижает повышенный уровень холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов и повышает уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Он также уменьшает уровни аполипопротеина В,

холестерина липопротеидов невысокой плотности (ХС-неЛПВП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицеридов липопротеидов очень низкой плотности (ТГ-ЛПОНП) и повышает уровень аполипопротеина А-I (таблица 1). Розувастатин Ананта также уменьшает соотношение ХС ЛПНП/ХС-ЛПВП, общего холестерина (ХС)/ХС-ЛПВП, ХС-неЛПВП/ ХС-ЛПВП и апо/апоА-I.

Таблица 1. Ответ на розувастатин у пациентов с первичной гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (откорректировано среднее процентное изменение по сравнению с исходным уровнем)

Доза	К-во пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	апоВ	апоА-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 препарата, 90% максимального эффекта - через 2 недели. Максимальный эффект обычно достигается через 4 недели и продолжается дальше.

Фармакокинетика

Всасывания

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови (C_{max}) достигается через 5:00 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. Примерно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, преимущественно с

альбумином.

Метаболизм

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

Линейность

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

Особые группы пациентов

Возраст и пол

Не наблюдалось клинически значимого влияния возраста или пола на фармакокинетику розувастатина у взрослых. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией подобная таковой у взрослых добровольцев (см. Раздел «Дети»).

Раса

Исследования фармакокинетики обнаружили, что у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) медианные значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время»

(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 выше, 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 пациентов с различной степенью нарушения функции печени 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 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.

Генетический полиморфизм

OATP1B1 и BCRP. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 (OATP1B1) и / или ABCG2 (BCRP) существует риск повышенной экспозиции розувастатина. При отдельных формах полиморфизма SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA экспозиция розувастатина (AUC) повышенная по сравнению с генотипами SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Специальное генотипирование в клинической практике не предусмотрено, но пациентам с таким полиморфизмом рекомендуется применять меньшую дозу розувастатина.

Дети

Фармакокинетические параметры у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет полностью не определены. Небольшое исследование фармакокинетики розувастатина (в форме таблеток) с

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

Показания

Лечение гиперхолестеринемии

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

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

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений

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

Противопоказания

Розувастатин противопоказан:

- пациентам с повышенной чувствительностью к розувастатина или к любой из вспомогательных веществ препарата
- пациентам с активным заболеванием печени, в том числе с устойчивым повышением сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии и любыми повышениями трансаминаз в сыворотке крови, что в три раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН)
- пациентам с тяжелыми нарушениями 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 / 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 препарата в плазме крови
- принадлежность к монголоидной расы;
- одновременное применение фибратов (см. Разделы «Фармакокинетика», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Влияние сопутствующих препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в том числе печеночного транспортера захвата OATP1B1 и ефлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение розувастатина с лекарственными средствами, угнетающими эти транспортные белки, может приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови и увеличению риска миопатии (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения» и «Способ применения и дозы », таблицу 2).

Циклоспорин

В период совместного применения розувастатина и циклоспорина значение AUC розувастатина были в среднем примерно в 7 раз выше, чем те, которые наблюдались у здоровых добровольцев (см. Таблицу 2). Розувастатин противопоказан пациентам, которые одновременно получают циклоспорин (см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение не влияло на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеазы может значительно увеличивать экспозицию розувастатина (см. Таблицу 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 лекарственного средства Розувастатин учитывая ожидаемый рост экспозиции розувастатина (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения» и «Способ применения и дозы », таблицу 2).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

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

Учитывая данные специальных исследований, фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом не ожидается, однако возможна фармакодинамическая взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы (> или уровне 1 г / сут) ниацина (никотиновой кислоты) увеличивают риск миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА, вероятно, за счет того, что они могут вызывать развитие миопатии, когда их 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 розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба 10 мг пациентам с гиперхолестеринемией приводило к росту AUC розувастатина в 1,2 раза (см. Таблицу 2). Нельзя исключать фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимиба, что может привести к нежелательным явлениям (см. Раздел «Особенности применения»).

Антацидные лекарственные средства

Одновременное применение розувастатина 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 2:00 после применения лекарственного средства Розувастатин. Клиническая значимость этого взаимодействия не изучалась.

Эритромицин

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

Ферменты цитохрома P450

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что розувастатин не ингибируется и не стимулирует изоферменты цитохрома P450. Кроме этого, розувастатин является слабым субстратом этих изоферментов. Таким образом, взаимодействия с лекарственными средствами в результате метаболизма, опосредованного 450, не ожидается. Не наблюдалось клинически значимых взаимодействий между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина (см. Также таблицу 2)

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

* Данные, представленные как изменение в x 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 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 Розувастатин или при повышении его дозы у пациентов, одновременно принимающих антагонисты витамина К (например, варфарин или другой антикоагулянтов кумаринового), возможно повышение международного нормализованного соотношения (МЧС). Отмены розувастатина или уменьшения его дозы может привести к снижению МЧС. В таких случаях желаемый надлежащий мониторинг МЧС.

Пероральные контрацептивы / гормонозаместительной терапии (ГЗТ)

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов приводило к повышению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое повышение уровня в плазме крови следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Данных о фармакокинетике лекарственных средств у пациентов, одновременно принимающих розувастатин и ГЗТ, нет, поэтому нельзя исключать подобного эффекта. Однако 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 фузидиевая кислота не проводились. Риск миопатии, в т.ч. с рабдомиолизом, может быть увеличен в результате сопутствующего применения системной фузидиевая кислота со статинами. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический или фармакокинетический, или и то и другое) до сих пор не выяснен. Сообщалось о рабдомиолиз (в частности некоторые летальные случаи) у пациентов, которые получали эту комбинацию.

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

фузидиевая кислота. 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 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. 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 розувастатин в любых дозах, особенно более 20 мг. Очень редко случаи рабдомиолиза отмечались при применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Нельзя исключать возможность фармакодинамического взаимодействия (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), поэтому 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.

Уровень КФК (УК)

Уровень 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

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

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

У таких пациентов связан с лечением риск нужно оценивать, сравнивая с ожидаемой пользой; также рекомендуется клинический мониторинг. Если 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 уровень УК. Применение лекарственного средства следует прекратить, если уровень УК значительно повышен ($> 5 \times \text{ВГН}$) или если симптомы со стороны мышц тяжелые и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровень УК $\leq 5 \times \text{ВМН}$). В случае исчезновения симптомов и нормализации уровня КФК можно восстановить терапию препаратом Розувастатин или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в малейшей дозе и под тщательным наблюдением. Регулярно проверять уровень УК 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 УК в сыворотке крови,

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 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 гемфиброзилем, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА. Поэтому применять розувастатин в сочетании с гемфиброзилем не рекомендуется. Польза дальнейшего изменения уровня липидов при применении лекарственного средства Розувастатин 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»).

Розувастатин не следует назначать одновременно с препаратами фузидиевой кислоты или в течение 7 дней после прекращения лечения Фузидиевой кислотой. Если применение фузидиевой кислоты считается необходимым, лечение статинами следует прекратить на время всего срока лечения Фузидиевой кислотой. Сообщалось о рабдомиолизе (включая летальные случаи) у пациентов, получавших комбинацию фузидиевой кислоты и статинов (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациентам следует немедленно обратиться за медицинской помощью, если они испытывают мышечную слабость, боль или слабость. Терапию статинами можно восстанавливать через 7 дней после приема последней дозы фузидиевой кислоты. В исключительных случаях, когда необходимо длительное применение фузидиевой кислоты, например для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения розувастатина и фузидиевой кислоты следует рассматривать только в каждом конкретном случае и под тщательным медицинским наблюдением.

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

Влияние на печень

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

Рекомендуется проводить биохимические показатели функции печени перед началом лечения и через 3 месяца спустя. Применение лекарственного средства Розувастатин следует прекратить или уменьшить дозу, если уровень трансаминаз в сыворотке более чем в три раза превышает ВГН. 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 Розувастатин.

В послерегистрационный период изредка сообщалось о летальных или нелетальных случаях печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, в том числе розувастатин. Если на фоне применения лекарственного средства Розувастатин развивается серьезное поражение печени с клинической симптоматикой и / или гипербилирубинемией или желтухой, необходимо немедленно прекратить прием препарата. Если другие причины не выявлено, не следует возобновлять лечение этим препаратом.

Расовая принадлежность

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

Ингибиторы протеазы

Повышенная системная экспозиция к розувастатина наблюдалась у лиц, принимавших розувастатин сопутствующее с различными ингибиторами протеазы в сочетании с ритонавиром. Следует обдумать как польза от снижения уровня липидов с помощью лекарственного средства Розувастатин у пациентов с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентрации розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы розувастатина у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение лекарственного средства с некоторыми ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза розувастатина не

скорректированные (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способ применения и дозы»).

Непереносимость лактозы

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

Интерстициальная болезнь легких

При применении некоторых статинов, особенно при длительном лечении, 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, поэтому она не должна быть основанием для прекращения терапии статинами. Пациенты группы риска (уровень глюкозы натощак 5,6-6,0 ммоль / л, ИМТ > 30 кг / м², повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) следует установить как клинический, так и биохимический контроль в соответствии с национальными руководствами.

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 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, долговременные 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 »).

Важная информация о вспомогательных веществах.

Розувастатин-Дарница содержит лактозу моногидрат, поэтому если у пациента установлена непереносимость некоторых сахаров, необходимо проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот препарат. Его не следует применять пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозы мальабсорбцией.

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

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

Применение в период беременности или кормления грудью

Лекарственный препарат противопоказан в период беременности или кормления грудью.

Женщинам репродуктивного возраста необходимо применять надлежащие 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 токсического воздействия на репродуктивную функцию ограничены. Если пациентка забеременеет в период применения этого лекарственного средства, лечение следует немедленно прекратить.

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

Розувастатин проникает в молоко крыс. 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 холестериноразрушающую диету, которую необходимо соблюдать и во время лечения. Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от цели терапии и ответа пациента на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации.

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

Лечение гиперхолестеринемии

Рекомендованная начальная доза составляет 5 мг * или 10 мг перорально 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не применяли статины, так и переведенных на прием розувастатина по приему другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать уровень холестерина у каждого отдельного пациента и риск сердечно-сосудистых нарушений в будущем, а также вероятность развития побочных реакций. В случае необходимости повышать дозу до следующего уровня можно через 4 недели (см. Раздел «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 40 мг стоит только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых нарушений (в частности у пациентов 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.

Профилактика нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы

В исследовании для снижения риска нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы розувастатин применяли в дозе 20 мг в сутки.

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 розувастатина у пациентов 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 препарата пациентам, которые набрали более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Розувастатин противопоказан пациентам с активными заболеваниями печени (см. Раздел «Противопоказания»).

Расовая принадлежность

У пациентов монголоидной расы наблюдалась повышенная системная экспозиция препарата (см. Разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания» и «Особенности применения»). Рекомендованная начальная доза для таких пациентов составляет 5 мг *. Применение дозы 40 мг таким пациентам противопоказано.

Генетический полиморфизм

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

Пациенты со склонностью к развитию миопатии

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

Доза 40 мг противопоказана пациентам со склонностью к миопатии / рабдомиолиза (см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение

Розувастатин является субстратом различных транспортных белков (например, OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (в том числе рабдомиолиза) возрастает при одновременном применении розувастатина с определенными лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию розувастатина в плазме крови вследствие взаимодействия с этими транспортными белками (например, циклоспорином и определенными ингибиторами протеазы, в том числе комбинациями ритонавира с атазанавиром, лопинавир и / или типранавиром см. разделы «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 розувастатином. Если сопутствующего применения этих лекарственных средств с розувастатином избежать невозможно, следует тщательно взвесить пользу и риск от сопутствующего применения и соответствующим образом откорректировать дозу розувастатина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

** Применять препарат в соответствующей дозировке.*

Дети

Назначение лекарственного средства детям должен проводить только специалист.

Применять 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. Лекарственное средство следует принимать перорально 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 препарата, 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 применения лекарственного средства в дозах более 20 мг в этой популяции не исследовались. Дозировка 40 мг применять детям.

Дети до 10 лет

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

Передозировка

Специфического лечения передозировки нет. Лечение симптоматическое, рекомендуется поддерживающая терапия. Нужно контролировать функции печени и уровень КФК. Эффективность гемодиализа маловероятна.

Побочные реакции

Нежелательные явления, отмечаются при применении лекарственного средства, обычно легкие и временные. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота нежелательных реакций зависит от дозы.

Все побочные реакции приведены по системе классов и органов и частотой: часто ($\geq 1/100$ - $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ - $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ - $<1/1000$), редкие ($<1/10\ 000$), частота неизвестна (не могут быть оценены по имеющимся данным).

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:

частота неизвестна: кашель, одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто: запор, тошнота, боль в животе;

редко панкреатит

частота неизвестна: диарея.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко: повышение уровня печеночных трансаминаз;

редки: желтуха, гепатит.

Со стороны почек и мочевыделительной системы:

редки: гематурия.

Со стороны эндокринной системы:

часто сахарный диабет (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).

Со стороны нервной системы:

часто: головная боль, головокружение

редки: полиневропатия, потеря памяти;

частота неизвестна: периферическая невропатия, расстройства сна (в том числе бессонница и ночные кошмары).

Со стороны психики:

частота неизвестна: депрессия.

Со стороны крови и лимфатической системы:

редко тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы:

редко реакции гиперчувствительности, в том числе ангионевротический отек.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

нечасто: зуд, сыпь, крапивница

частота неизвестна синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:

часто: миалгия;

редко миопатия (в том числе миозит), рабдомиолиз, волчаночноподобный синдром, разрыв мышц;

редкие: артралгия

частота неизвестна: нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывами, иммуноопосредованных некротизирующая миопатия.

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез:

редкие: гинекомастия.

Общие расстройства:

часто: астения

частота неизвестна: отек.

Влияние на почки

Протеинурия, обнаруженная в результате анализа тест-полосками и преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, принимавших розувастатин. Изменения содержания белка в моче от нуля или следов до значения ++ или более наблюдались в <1% пациентов в некоторых временных точках в процессе применения лекарственного средства в дозах 10 мг и 20 мг и примерно в 3% - при дозе 40 мг. Небольшое увеличение частоты изменения содержания от нуля или следов до значения + наблюдалось при дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась или исчезала спонтанно при продолжении терапии. По данным клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений в настоящее время не выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

На фоне применения препарата наблюдались случаи гематурии; по данным клинических исследований частота ее мала.

Влияние на скелетную мускулатуру

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

У пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое повышение КФК; в большинстве случаев явление было слабым, асимптомно и временным. Если уровень КФК повышен (> 5 раз от 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. При применении розувастатина также отмечалось повышение уровня HbA1c.

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 препарата в дозе 40 мг.

Дети

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

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза / риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему в сообщений.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейечной упаковке; по 3 контурных ячейечных упаковок в пачке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЗАО «Фармацевтическая фирма» Дарница ».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

Источник инструкции

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