

Состав

действующее вещество: rosuvastatine;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит розувастатина 20 мг что эквивалентно 20,8 мг розувастатина кальция;

вспомогательные вещества: лактоза, тип 1; лактоза, тип 2, целлюлоза микрокристаллическая натрия; кросповидон тип Б; кремний коллоидный магния стеарат оболочка (краситель Opadry II белый 33G28523, гипромеллоза, лактоза, макрогол, триацетин, титана диоксид (E 171)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с тиснением «20» с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

Розувастатин снижает повышенные уровни холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов, а также повышает уровень холестерина ЛПВП (липопротеины высокой плотности).

Препарат также снижает уровень алипопротеину В (АпоВ), холестерина-неЛПНП, холестерина ЛПОНП, триглицеридов ЛПОНП и повышает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I) (см. Таблицу).

Розувастатин также уменьшает показатель соотношения холестерин ЛПНП/холестерин ЛПВП, общий холестерин/холестерин ЛПВП, холестерин неЛПВП/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА-I.

Дозозависимый ответ у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb) (скорректированный средний процент изменений по сравнению с первоначальным значением)

| Доза | N | X-ЛПНЩ | общий холестерин | X-ЛПВЩ | ТГ | неЛПВЩ-Х | 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 лечения, а 90% максимального эффекта достигается через 2 недели. Максимальный эффект, как правило, достигается через 4 недели и в дальнейшем сохраняется.

Фармакокинетика

Всасывание

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

Распределение

Розувастатин экстенсивно поглощается печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и клиренса холестерина ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Около 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбумином.

Метаболизм

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). In vitro исследования метаболизма с использованием гепатоцитов человека указывают на то, что розувастатин является слабым субстратом для метаболизма, опосредованного цитохромом P450. CYP2C9 является главным задействованным изоферментом, а 2C19, 3A4 и 2D6 задействованы в меньшей степени. Основными идентифицированными метаболитами являются N-дисметил и лактоновые метаболиты. Метаболит N-дисметила примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, а лактоновые формы считаются клинически неактивными. На розувастатин приходится более 90% активности ингибитора ГМГ-КоА в циркулирующей крови.

Выведение

Примерно 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с калом (включая абсорбированное и неабсорбированное действующее вещество), а остальное выводится с мочой.

Примерно 5% выводится с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 19 часов. Период полувыведения не продлевается при применении высоких доз. Средний геометрический показатель клиренса плазмы крови составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процессе печеночного захвата розувастатина принимает участие мембранный переносчик OATP-C. Этот переносчик играет важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность

Системная экспозиция розувастатина усиливается пропорционально дозе. После многократного ежедневного применения не наблюдается изменений фармакокинетических показателей.

Отдельные группы

Возраст и пол

Возраст и пол не влияют клинически значимым образом на фармакокинетику розувастатина у взрослых. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией была аналогичной таковой у взрослых добровольцев (см. Раздел «Дети»).

Раса

Фармакокинетические исследования демонстрируют увеличение средних показателей AUC и C_{max} у представителей монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с представителями европеоидной расы; у представителей азиатской расы средние показатели AUC и C_{max} увеличиваются примерно в 1,3 раза. Популяционный фармакокинетический анализ свидетельствует об отсутствии клинически значимых различий в фармакокинетике между европеоидной и негроидной рас.

Нарушение функции почек

В ходе исследования с участием пациентов с различными степенями нарушения функции почек, при заболеваниях почек легкой и средней степени тяжести не наблюдалось влияния на плазменные концентрации розувастатина и N-дисметил метаболита. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК <30

мл/мин) наблюдалось увеличение плазменной концентрации в 3 раза и увеличение концентрации N-дисметил метаболита в 9 раз по сравнению со здоровыми добровольцами. Концентрации розувастатина в плазме крови при равновесном состоянии у пациентов, которым проводится гемодиализ, были примерно на 50% больше, чем у здоровых добровольцев.

Нарушение функции печени

В ходе исследования с участием пациентов с различными степенями нарушения функции печени при показателе 7 или ниже по шкале Чайлд-Пью системная экспозиция розувастатина не усиливалась. Однако у 2 пациентов с показателями 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью наблюдалось усиление системной экспозиции крайней мере в 2 раза по сравнению с пациентами с низкими показателями по шкале Чайлд-Пью. Нет опыта применения препарата пациентам с показателем выше 9 по шкале Чайлд-Пью.

Дети

Фармакокинетические показатели у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет до конца не изучены. Небольшое фармакокинетические исследования применения розувастатина (в виде таблеток) у 18 детей продемонстрировало, что экспозиция препарата у детей сопоставима с таковой у взрослых пациентов. Кроме того, результаты указывают на отсутствие выраженного отклонения от дозопропорциональные.

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, уменьшение массы тела) является недостаточным.

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

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений

Предотвращение значительным сердечно-сосудистым нарушением у пациентов, которым, по оценкам, грозит высокий риск первого случая сердечно-сосудистого

нарушения (см. Раздел «Фармакологические») в дополнение к коррекции других факторов риска.

Противопоказания

- гиперчувствительность к розувастатина или к любой из вспомогательных веществ препарата;
- заболевания печени в активной стадии, включая стойкое повышение активности трансаминаз сыворотки крови неизвестной этиологии, а также повышение активности любой трансаминазы сыворотки крови более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВМН);
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременное применение с циклоспорином;
- период беременности и кормления грудью, а также женщинам репродуктивного возраста, не использующие принадлежащие противозачаточные средства.

Препарат в дозе 40 мг противопоказан пациентам с факторами, способствующими развитию миопатии/рабдомиолиза. Такие факторы включают:

- умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- наследственные заболевания мышечной системы в личном или семейном анамнезе;
- в анамнезе - миотоксичность при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- состояния, при которых могут расти уровень препарата в плазме крови;
- принадлежность к монголоидной расы;
- одновременное применение фибратов (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Влияние сопутствующих препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в том числе печеночного транспортера захвата OATP1B1 и 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 механизмами», таблицу 2).

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина показатели AUC розувастатина были в среднем в 7 раз выше показателей у здоровых добровольцев. Розувастатин противопоказан пациентам, которые одновременно получают циклоспорин (см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

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). Однако фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимиба, что может привести к возникновению побочных реакций, исключить нельзя (см. Раздел «Особенности применения»).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты

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

Исходя из данных специальных исследований взаимодействия, значимого фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом не ожидается, но может возникать фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в гиполипидемических дозах (дозы выше или эквивалентные 1 г/сут) повышали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно, в связи с тем, что последние могут вызывать развитие миопатии при монотерапии. Доза 40 мг противопоказана при одновременном применении фибратов (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Также лечение пациентов следует начинать с дозы 5 мг.

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).

Антациды

Одновременное применение розувастатина и антацидов в виде суспензии, содержащей алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению концентрации розувастатина в плазме крови на 50%. Такой эффект был менее выраженным, когда антацид применяли через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение такого взаимодействия не изучались.

Эритромицин

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к снижению AUC (0-t) розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30%. Такое взаимодействие может возникнуть вследствие усиления моторики кишечника в результате применения эритромицина.

Ферменты цитохрома P 450

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что розувастатин не ингибируется и не индуцирует изоферменты цитохрома P 450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для таких изоферментов. Не наблюдалось клинически значимых взаимодействий между розувастатином и флуконазолом (ингибитор CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитор CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина

При необходимости применения препарата Ромазик с другими лекарственными средствами, способными повышать экспозиции розувастатина, дозу нужно

скорректировать. Если ожидается, что экспозиция препарата (AUC) возрастет примерно в 2 или более раз, применение Ромазика следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки. Максимальную суточную дозу препарата следует скорректировать таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала экспозицию, отмечается при приеме дозы 40 мг/сут без применения лекарственных средств, взаимодействующих с препаратом; например, при применении с гемфиброзилом доза розувастатина составит 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), при применении с комбинацией ритонавир/атазанавир - 10 мг (увеличение в 3,1 раза), при одновременном применении с циклоспорином - 5 мг (увеличение в 7,1 раза).

Влияние сопутствующих лекарственных средств на экспозицию розувастатина (AUC; в порядке уменьшения величины) по опубликованным данным клинических исследований

| Режим дозирования лекарственного средства, взаимодействует | Режим дозирования розувастатина | Изменения AUC розувастатина * |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Циклоспорин от 75 мг дважды в сутки до 200 мг дважды в сутки, 6 месяцев | 10 мг 1 раз в сутки, 10 дней | ↑ 7,1 раза |
| Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней | 10 мг, однократная доза | ↑ 3,1 раза |
| Симепривир 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней | 10 мг, однократная доза | ↑ 2,8 раза |
| Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней | 20 мг 1 раз в сутки, 7 дней | ↑ 2,1 раза |
| Гемфиброзил 600 мг дважды в сутки, 7 дней | 80 мг, однократная доза | ↑ 1,9 раза |
| Елтромбопак 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней | 10 мг, однократная доза | ↑ 1,6 раза |
| Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 7 дней | 10 мг 1 раз в сутки, 7 дней | ↑ 1,5 раза |
| Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг два раза в сутки, 11 дней | 10 мг, однократная доза | ↑ 1,4 раза |

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------|
| Дронедарон 400 мг дважды в сутки | Не відомо | ↑ 1,4 раза |
| Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней | 10 мг, одноразовая доза | ↑ 1,4 раза ** |
| Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней | 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней | ↑ 1,2 раза ** |
| Фозампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 8 дней | 10 мг, одноразовая доза | ↔ |
| Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней | 40 мг, 7 дней | ↔ |
| Силимарин 140 мг три раза в сутки, 5 дней | 10 мг, одноразовая доза | ↔ |
| Фенофибрат 67 мг трижды в сутки, 7 дней | 10 мг, 7 дней | ↔ |
| Рифампицин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней | 20 мг, одноразовая доза | ↔ |
| Кетоконазол 200 мг дважды в сутки, 7 дней | 80 мг, одноразовая доза | ↔ |
| Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней | 80 мг, одноразовая доза | ↔ |
| Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней | 80 мг, одноразовая доза | ↓ 20 % |
| Байкалин 50 мг три раза в сутки, 14 дней | 20 мг, одноразовая доза | ↓ 47 % |
| Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки, 14 дней | 5 мг разовая доза | ↑ 3,8 раза |
| Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки | 10 мг, одноразовая доза | ↑ 2,7 раза |
| Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/Ритонавир 100 мг 1 раз в сутки/дасабувир 400 мг дважды в сутки, 14 дней | 5 мг разовая доза | ↑ 2,6 раза |
| Гразопревир 200 мг/Элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней | 10 мг, одноразовая доза | ↑ 2,3 раза |

| | | |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------|
| Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг один раз в сутки, 7 дней | 5 мг один раз в сутки, 7 дней | ↑ 2,2 раза |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------|

* 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 в других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в начале применения розувастатина или при повышении его дозы у пациентов, одновременно принимающих антагонисты витамина К (например варфарин или другой 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 приводит к увеличению показателей AUC эстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое повышение концентраций в плазме крови необходимо учитывать при подборе доз пероральных контрацептивов. Фармакокинетических данных о пациентах, одновременно принимающих розувастатин и ГЗТ, нет, поэтому подобный эффект исключить нельзя. Однако такую комбинацию широко применяли во время клинических исследований, и пациентки переносили ее хорошо.

Другие лекарственные средства

Исходя из данных специальных исследований взаимодействия, клинически значимого взаимодействия 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) у здоровых добровольцев ассоциировалось с примерно двукратным и пятикратным увеличением показателей равновесного AUC (0-24) и C_{max} для розувастатина соответственно. Взаимодействие между розувастатином и другими ингибиторами протеазы не изучались.

Фузидиевая кислота.

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен при одновременном системном применении фузидиевая кислота со статинами. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический, фармакокинетический или как фармакодинамический, так и фармакокинетический) до сих пор неизвестен. Были сообщения о рабдомиолиз (включая редкие летальные случаи) у пациентов, которые применяют эту комбинацию.

Если системное применение фузидиевая кислота необходимо, лечение розувастатином следует прекратить на время применения фузидиевой кислоты (см. Раздел «Особенности применения»).

Дети

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

Особенности применения

Влияние на почки

У пациентов, получавших лечение розувастатином в высших дозах, в том числе 40 мг, наблюдалась протеинурия (обнаружена с применением тест-полосок), обычно канальцевого происхождения, в большинстве случаев была временной или непродолжительной. Протеинурия ни была прогнозируемым фактором возникновения острого или прогрессирующего заболевания почек, поэтому следует рассмотреть вопрос об обследовании функции почек пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг.

Влияние на скелетные мышцы

Сообщалось о влиянии на скелетные мышцы (миалгия, миопатия и редко - рабдомиолиз) у пациентов, получавших лечение розувастатином в любой дозе, и особенно - в дозах выше 20 мг.

Очень редко сообщали о случаях рабдомиолиза при применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Нельзя исключить фармакодинамическом взаимодействии; следует с осторожностью проводить такое комбинированное лечение.

Как и в других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в ходе постмаркетингового применения препарата с большей частотой сообщали о возникновении рабдомиолиза, ассоциированного с лечением розувастатином, при применении дозы 40 мг. Имеются сообщения о редких случаях иммуноопосредованных некротизирующей миопатии, клинически проявляется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышением уровня сывороточной КФК, во время лечения или после прекращения лечения статинами, включая розувастатин. В этом случае может потребоваться дополнительные нейромышечные и серологические исследования, лечение иммуносупрессивными препаратами.

Определение уровня КФК

Определение уровня КФК (УК) не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин повышения УК, может привести к неправильной интерпретации результатов. Если начальные уровни УК значительно повышены (более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы), следует провести повторный тест через 5-7 дней. Препарат не следует начинать, если повторный тест подтверждает, что начальный уровень КК более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы.

Перед лечением

Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам с факторами риска к развитию миопатии/рабдомиолиза. Такие факторы включают:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наследственные заболевания мышечной системы в собственном или семейном анамнезе;
- в анамнезе - миотоксичность при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст > 70 лет;
- состояния, при которых могут расти уровень препарата в плазме крови плазме (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»);
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов риск при лечении следует сопоставить с потенциальными преимуществами, а также рекомендуется проводить клинический мониторинг. Если начальные уровни УК значительно повышены (более чем в 5 раз превышают верхнюю границу нормы), не следует начинать лечение.

В период лечения

Пациентов следует проинформировать о необходимости немедленно обратиться к врачу при неожиданном возникновении боли, слабости или спазмов в мышцах, особенно если они сочетаются с недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов следует определить уровень КК. Лечение следует прекратить, если уровень КФК значительно повышены (более чем в 5 раз превышают верхнюю границу нормы) или если симптомы сильно выражены и приводят к ежедневному дискомфорту (даже если уровни КК менее чем в 5 раз превышают верхнюю границу нормы). Если симптомы исчезают и уровень КФК возвращаются в

пределы нормы, следует рассмотреть вопрос о повторном применении розувастатина или альтернативного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в низких дозах и под тщательным наблюдением.

Регулярно контролировать уровень УК в бессимптомные пациенты нет необходимости. Очень редко сообщали о случаях иммуноопосредованных некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином. Клиническими проявлениями ИОНМ является слабость проксимальных мышц и повышения уровня КФК в сыворотке крови, сохраняется даже после отмены статинов.

Во время исследований не наблюдалось признаков усиления влияния на скелетные мышцы у небольшого количества пациентов, получавших розувастатин и сопутствующую терапию. Однако рост частоты миозита и миопатии наблюдали у пациентов, получавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы одновременно с производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск возникновения миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому комбинация розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется.

Преимущества дальнейших изменений в уровнях липидов при комбинированном применении розувастатина с фибратами или ниацином следует тщательно сопоставить с потенциальными рисками применения таких комбинаций. Доза 40 мг противопоказана для одновременного применения с фибратами (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Розувастатин не следует применять одновременно с препаратами для системного применения, содержащими фузидиевая кислота, и в течение 7 дней после отмены фузидиевая кислота. Пациентам, для которых системное применение фузидиевая кислота является необходимым, следует прекратить прием статинов на этот период. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (включая редкие летальные случаи) у пациентов, принимавших фузидиевая кислота в комбинации со статинами. Пациентам следует немедленно обратиться к врачу, если они замечают у себя симптомы слабости мышц или при появлении боли в мышцах.

Терапию статинами можно восстановить через 7 дней после приема последней дозы фузидиевая кислота.

В исключительных случаях, если требуется пролонгированное системное применение фузидиевой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения розувастатина и фузидиевая кислота следует детально рассматривать в каждом конкретном случае под наблюдением врача.

Розувастатин не следует применять пациентам с острыми серьезными состояниями, которые могут указывать на миопатии или провоцировать развитие почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (такими как сепсис, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемые эпилептические припадки).

Влияние на печень

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

Рекомендуется проверять показатели функции печени перед началом лечения и через 3 месяца после начала лечения. Розувастатин следует отменить или уменьшить дозу препарата, если уровень трансаминаз сыворотки крови более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. В ходе постмаркетингового применения препарата с большей частотой сообщали о возникновении серьезных реакций со стороны печени (главным образом, о росте уровня трансаминаз сыворотки крови) при применении дозы 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, возникшей вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома, следует провести лечение основного заболевания перед началом применения розувастатина.

В пострегистрационный период изредка сообщали о летальных или нелетальных случаях печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, в том числе розувастатин. Если на фоне лечения розувастатином развивается серьезное поражение печени с клинической симптоматикой и/или гипербилирубинемией или желтухой, следует немедленно прекратить прием препарата. Если другие причины не выявлено, не следует возобновлять лечение розувастатином.

Раса

Фармакокинетические исследования указывают на усиление экспозиции у представителей монголоидной расы по сравнению с представителями европеоидной расы. Для таких пациентов необходима коррекция дозы

розувастатина (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»). Для пациентов азиатской расы начальная доза Ромазика должна быть 5 мг. Повышенная концентрация розувастатина в плазме крови была замечена в азиатских пациентов (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Следует принять во внимание увеличенную системную экспозицию при лечении пациентов монголоидной расы, у которых гиперхолестеринемия не контролируется адекватно дозами до 20 мг.

Ингибиторы протеазы

Повышенная системная экспозиция к розувастатина наблюдалась у лиц, принимавших розувастатин сопутствующее с различными ингибиторами протеазы в сочетании с ритонавиром. Следует обдумать как польза от снижения уровня липидов с помощью розувастатина у пациентов с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы Ромазика у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение препарата с ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза Ромазика не скорректирована (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Интерстициальное заболевание легких

Об исключительных случаях интерстициального заболевания легких сообщали при применении некоторых статинов, особенно при длительном лечении (см. Раздел «Побочные реакции»). Проявления могут включать одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (слабость, снижение массы тела и лихорадка). Если у пациента подозревается интерстициальное заболевание легких, лечение статинами следует прекратить.

Сахарный диабет

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

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

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

Дети

Оценка линейного роста (рост), массы тела, ИМТ (индекса массы тела) и вторичных характеристик полового созревания по 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 препарата у детей и подросткам ограничен, и долгосрочные эффекты применения розувастатина (> 1 год) на половое созревание неизвестны.

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

Непереносимость лактозы

Пациентам с редкими состояниями как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы не следует применять этот препарат.

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

Исследования по определению влияния розувастатина на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводили.

При управлении автотранспортом или другими механизмами необходимо учитывать возможность возникновения головокружения в период лечения.

Применение в период беременности или кормления грудью

Розувастатин противопоказан в период беременности или кормления грудью.

Женщинам репродуктивного возраста следует применять соответствующие средства контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина необходимые для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает возможную пользу от применения препарата в период беременности. Данные исследований на животных по токсическому воздействию на репродуктивную функцию ограничены.

Если беременность наступает в период применения данного препарата, лечение следует немедленно прекратить.

Поскольку другое лекарственное средство этого класса проникает в грудное молоко и учитывая, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут вызывать серьезные побочные реакции у младенцев, женщинам, которые нуждаются в лечении препаратом Ромазик, следует рекомендовать воздержаться от кормления грудью. Данных о проникновении препарата в грудное молоко у человека нет (см. Раздел «Противопоказания»).

Способ применения и дозы

Перед началом лечения пациенту следует назначить стандартную холестеринснижающую диету, которой следует придерживаться в течение лечения. Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от цели терапии и эффективности лечения, руководствуясь действующими согласованными рекомендациями.

Препарат можно применять в любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку глотают целиком, запивая водой.

Лечение гиперхолестеринемии

Рекомендованная начальная доза составляет 5 мг или 10 мг перорально 1 раз в сутки для пациентов, которые впервые применяют статины, а также для пациентов, переводят по приему других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. При подборе начальной дозы у каждого отдельного пациента следует учитывать уровень холестерина и риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений в

будущем, а также потенциальный риск развития побочных реакций. Если необходимо, дозу можно постепенно увеличивать, но не ранее чем через 4 недели. В связи с повышенной частотой развития побочных реакций при применении дозы 40 мг по сравнению с меньшими дозами (см. Раздел «Побочные реакции») вопрос о титровании до максимальной дозы 40 мг следует рассматривать только в отношении пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии при высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не достигнут желаемого результата лечения при применении дозы 20 мг и которые будут находиться под регулярным последующим наблюдением (см. раздел «Особенности применения»). При назначении дозы 40 мг рекомендуется надзор специалиста.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

В ходе исследования снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний препарат применяли в дозе 20 мг в сутки.

Применение у пациентов пожилого возраста

Для пациентов в возрасте от 70 лет рекомендуемая доза составляет 5 мг (см. Раздел «Особенности применения»).

Нет необходимости в другой коррекции дозы в зависимости от возраста.

Дозирование для пациентов с нарушением функции почек

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести.

Для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг (клиренс креатинина <60 мл/мин). Доза 40 мг противопоказана пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести. Противопоказано применение розувастатина в любой дозе у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Дозирование для пациентов с нарушением функции печени

У пациентов с показателем 7 или ниже по шкале Чайлд-Пью системная экспозиция розувастатина не усиливается. Однако наблюдалось усиление экспозиции у пациентов с показателем 8 или 9 по шкале Чайлд-Пью (см. Раздел «Фармакокинетика»). У таких пациентов следует рассмотреть вопрос об обследовании функции почек (см. Раздел «Особенности применения»). Нет

опыта применения препарата пациентам с показателем, превышает 9 по шкале Чайлд-Пью. Розувастатин противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной стадии.

Раса

Усиление системной экспозиции наблюдалось у пациентов монголоидной расы. Для таких пациентов рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Препарат в дозе 40 мг таким пациентам противопоказан.

Генетический полиморфизм

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

Дозирование для пациентов со склонностью к развитию миопатии

Для пациентов со склонностью к развитию миопатии рекомендуемая доза составляет 5 мг. Таким пациентам доза 40 мг противопоказана (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 препаратом Ромазик. Если сопутствующего применения этих лекарственных средств с розувастатином избежать невозможно, следует тщательно взвесить пользу и риск от сопутствующего применения и соответствующим образом откорректировать дозу Ромазик (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дети

Применение препарата у детей должен проводить только специалист.

Применять детям и подросткам в возрасте от 10 до 17 лет (мальчики на стадии развития II и выше Таннером и девочки, у которых менструации начались менее 1 год назад).

Начальная суточная доза для детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 5 мг в сутки. Препарат следует принимать внутрь в дозах от 5 мг до 20 мг 1 раз в сутки. Повышать дозу следует в соответствии с индивидуальным ответом 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 лекарственного средства в дозах более 20 мг у этой популяции не исследовали.

Таблетки по 40 мг не применять детям.

Дети до 10 лет

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

Передозировка

Есть специфического лечения в случае передозировки. При передозировке следует проводить симптоматическое лечение пациента, а также поддерживающие меры при необходимости. Следует контролировать функцию печени и уровней УК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективным.

Побочные реакции

Побочные реакции, которые наблюдались при применении розувастатина, были обычно легкими. В ходе исследований менее 4% пациентов, принимавших розувастатин, прекратили лечение по причине возникновения побочных реакций.

Нежелательные реакции классифицированы по частоте и системно-органными классами (СОК). Частоты побочных реакций классифицированы следующим образом:

- часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$);
- нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$);
- редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$);
- очень редко ($<1/10000$);
- неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным).

Со стороны крови и лимфатической системы

Редко: тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы

Редко: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек.

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).

Психические расстройства

Частота неизвестна: депрессия.

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение.

Очень редко: полиневропатия, потеря памяти.

Частота неизвестна: периферической нейропатии, расстройства сна (в том числе бессонница и ночные кошмары).

Со стороны органов дыхания, 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 пищеварительной системы

Редко: повышение уровня печеночных трансаминаз.

Очень редко: желтуха, гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Нечасто: зуд, сыпь и крапивница.

Частота неизвестна синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани

Часто: миалгия.

Редко: миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз, волчанка-подобный синдром, разрыв мышц.

Очень редко: артралгия.

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

Со стороны почек и мочевыделительной системы

Очень редко: гематурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Очень редко: гинекомастия.

Нарушение общего состояния и связанные со способом применения препарата

Часто: астения.

Частота неизвестна: отек.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных реакций зависит от дозы препарата.

Влияние на почки

У пациентов, получавших лечение розувастатином, наблюдалась протеинурия (обнаружена с применением тест-полосок), обычно канальцевого происхождения. Изменение количества белка мочи, от отсутствия или следов белка в ++ или более, наблюдали у <1% пациентов в определенные моменты времени в течение лечения в дозах 10 мг и 20 мг, а также примерно у 3% пациентов, получавших дозу 40 мг. При применении препарата в дозе 20 мг наблюдалось незначительное увеличение количества белка, от отсутствия или следов белка до +. В большинстве случаев протеинурия снижалась или исчезала

спонтанно при продолжении терапии, а также не была прогнозируемым фактором возникновения острого или прогрессирующего заболевания почек.

Сообщалось о случаях гематурии; По данным исследований частота их мала.

Влияние на скелетные мышцы

Сообщалось о влиянии на скелетные мышцы: миалгия, миопатия (включая миозит) и редко - о рабдомиолиз у пациентов, получавших лечение розувастатином в любой дозе, особенно - в дозах выше 20 мг.

Дозозависимое увеличение уровней УК наблюдали у пациентов, получавших розувастатин; большинство случаев были легкими, бессимптомные и преходящими. Если уровни УК повышаются (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы), лечение следует прекратить (см. Раздел «Особенности применения»).

Влияние на печень

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, дозозависимое повышение активности трансаминаз наблюдали у небольшого количества пациентов, получавших розувастатин; большинство случаев были легкими, бессимптомные и преходящими. 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.

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

Изредка в пострегистрационный период сообщали о нарушениях когнитивных функций (например ухудшение памяти, забывчивость, амнезия, ухудшение памяти, спутанность сознания), которые ассоциируются с применением

статинов. Про такие когнитивные проблемы сообщали 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 лет) и до исчезновения симптомов (медиана - 3 недели).

Дети

Повышение уровня КФК > 10 раз выше верхней границы нормы и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще 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.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Фармацевтический завод «Польфарма» С.А.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ул. Пельплиньска 19 83-200, Старогард Гданьски, Польша.

Источник инструкции

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