

Состав

діюча речовина: розувастатин;

1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг, що еквівалентно розувастатину 10 мг;

допоміжні речовини: натрію гідрокарбонат; кальцію карбонат осаджений; лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна (PH 101); кросповідон, тип А; повідон (К-30); целюлоза мікрокристалічна (PH 102); магнію стеарат;

для таблеток по 10 мг: суміш для плівкового покриття Opadry Pink (03K540034): НРМС 2910/гіпромелоза 6 сР (Е 464), титану діоксид (Е 171), триацетин, жовтий захід FCF (Е 110), спеціальний червоний АG (Е 129), індигокармін (Е 132).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 10 мг - круглые, двояковыпуклые розового цвета, покрытые оболочкой, с гравировкой «10» на одной стороне и "R" на другой, примерно 7 мм в диаметре.

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 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.

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

Всасывание

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

Распределение

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

Метаболизм

Розувастатин испытывает незначительного метаболизма (примерно 10%). Исследования метаболизма *in vitro* с использованием гепатоцитов человека свидетельствуют, что розувастатин является слабым субстратом для метаболизма на основе ферментов цитохрома P450. Основным задействованным изоферментом является CYP2C9, несколько меньшую роль играют 2C19, 3A4 и 2D6. Основными определенными метаболитами являются N-десметилловый 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 неизменном виде с калом

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

Линейность

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

Особые группы пациентов

Возраст и пол

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

Раса

Исследования фармакокинетики обнаружили, что у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) медианные значения AUC и C_{max} примерно вдвое выше, чем у европейцев; у индейцев медианные значения AUC и C_{max} повышены примерно в 1,3 раза. Анализ популяционной фармакокинетики не выявил клинически значимых различий между пациентами европеоидной и негроидной рас.

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

У пациентов с различными степенями нарушения печеночных функций признаков повышенной экспозиции розувастатина не было обнаружено при

оценке состояния в 7 или менее баллов по шкале Чайлд-Пью. Однако у пациентов, набрали 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью, системная экспозиция была как минимум вдвое выше, чем у пациентов с меньшими баллами. Опыт применения розувастатина у пациентов, состояние которых оценивается в более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм

Распределение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатина, происходит с участием транспортных белков OATP1B1 и BCRP. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) существует риск повышенной экспозиции розувастатина. При отдельных формах полиморфизма SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA экспозиция розувастатина (AUC) повышенная по сравнению с генотипами SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Специальное генотипирование в клинической практике не предусмотрено, но пациентам с таким полиморфизмом рекомендуется применять меньшую дозу препарата Розувастатин Ананта.

Дети

Фармакокинетические параметры у детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией полностью не определены. Некоторые данные свидетельствуют о том, что экспозиция препарата у детей подобна экспозиции у взрослых и значительных отклонений пропорционально дозам не ожидается.

Показания

Лікування гіперхолестеринемії

Дорослим, підліткам та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (типу Іа, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (типу Ів) як доповнення до дієти, коли дотримання дієти та застосування інших немедикаментозних засобів (наприклад, фізичних вправ, зниження маси тіла) є недостатнім.

При гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших ліпідознижуючих засобів лікування (наприклад, аферезу ЛПНЩ) або у випадках, коли таке лікування є недоречним.

Профілактика серцево-судинних порушень

Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення (див. розділ «Фармакодинаміка»), як доповнення до корекції інших

факторів ризику.

Противопоказания

Препарат противопоказан:

- пациентам с гиперчувствительностью к розувастатина или любой из вспомогательных веществ;
- пациентам с заболеваниями печени в активной фазе, в том числе неизвестной этиологии, устойчивого повышения уровня трансаминаз в сыворотке крови и уровня любой трансаминазы более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВМН);
- пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- пациентам с миопатией;
- пациентам, которые одновременно принимают циклоспорин;
- в период беременности и кормления грудью, а также женщинам репродуктивного возраста, не применяют соответствующие средства контрацепции.

Доза 40 мг противопоказана пациентам с факторами, способствующими развитию миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек средней тяжести (клиренс креатинина <60 мл/мин)
- гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности, вызванной другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или фибратами;
- злоупотребление алкоголем;
- ситуации, которые могут привести к повышению концентраций в плазме крови;
- принадлежность пациентов к монголоидной расы;
- одновременное применение фибратов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Влияние сопутствующих препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

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

Циклоспорин

В период одновременного применения препарата Розастин и циклоспорина значение AUC розувастатина были в среднем 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 препарата Розастин 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 препаратов розувастатина и гемфиброзила 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

фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы (³ 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 препарата Розастин 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 препаратом Розастин и эзетимиба, что может привести к нежелательным явлениям (см. Раздел «Особенности применения»).

Антацидные препараты

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

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

При необходимости применения препарата Розастин с другими лекарственными средствами, способными повышать экспозицию розувастатина, дозу нужно скорректировать. Если ожидается, что экспозиция препарата (AUC) возрастет примерно в 2 или более раз, применение розувастатина следует начинать с дозы

5 мг 1 раз в сутки. Максимальную суточную дозу Розастин 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 Розастин 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).

Таблица 2. Воздействие на экспозицию розувастатина (AUC; в порядке убывания) лекарственных средств, вводимых одновременно, по данным опубликованных клинических исследований.

Режим дозирования лекарственного средства	Режим дозирования розувастатина	Изменение AUC * розувастатина
Циклоспорин, от 75 мг 2 раза в сутки до 200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	7,1 раза ↑
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг, разовая доза	3,1 раза ↑
Симепривир 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 2,8 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	↑ 2,8 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	1,9 раза ↑
Елтромбопак 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг, разовая доза	1,6 раза ↑
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	1,5 раза ↑
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг, разовая доза	1,4 раза ↑
Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Данные отсутствуют	1,4 раза ↑
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг, разовая 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 2 раза в сутки, 8 дней	10 мг, разовая доза	↔
Алеглитазар 0,3 мг 7 дней	40 мг 7 дней	↔
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг, разовая доза	↔
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг 7 дней	↔
Рифампицин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг, разовая доза	↔
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	↔
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг, разовая доза	↔
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	20 % ↓
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг, разовая доза	47 % ↓

* Данные, указанные иногда, является простым соотношением между применением розувастатина в комбинации и отдельно. Данные, указанные в процентах (%), отражают разницу в процентах (%) относительно показателей при применении розувастатина отдельно.

Символ «↑» обозначает повышение, «↔» - без изменений, «↓» - снижение.

** Исследование взаимодействия проводились с применением различных доз розувастатина в таблетках. В таблице представлены наиболее значимые соотношения.

Влияние розувастатина на сопутствующие лекарственные средства

Антагонисты витамина К

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

мониторинг МЧС.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия (ГЗТ)

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

Другие лекарственные средства

По данным 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 изучали.

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 явлениях со стороны почек в постмаркетинговых исследованиях выше при применении дозы 40 мг. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, в процессе наблюдения 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 больших, чем 20 мг. Единичные 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 постмаркетинговом периоде, была выше при дозе 40 мг. Имеются сообщения о редких случаях иммуноопосредованных некротизирующей миопатии (ИОНМ), что 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.

Уровень КФК

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

Перед началом лечения

Розувастатин, как и остальные ингибиторов 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 препарата 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 уровни УК. Применение препарата 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 x ВМН). В случае исчезновения симптомов и нормализации уровня КФК можно восстановить терапию препаратом Розастин® или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в малейшей дозе и под тщательным наблюдением. Регулярно проверять уровень КФК в бессимптомные пациентов нет необходимости. Очень редко сообщалось о случаях 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 повышение частоты миозита и миопатии отмечалось у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилом, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА. Поэтому применять Розастин® в сочетании с гемфиброзилом не рекомендуется. Польза дальнейшего изменения уровня липидов при применении препарата Розастин® в комбинации с фибратами или ниацином нужно тщательно взвешивать по сравнению с потенциальными рисками,

связанными с применением таких комбинаций. Доза 40 мг противопоказана при одновременном применении фибратов (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Розастин® 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, 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 препарата Розастин® 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 пострегистрационный 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 препаратом Розастин®.

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

Раса

Исследования фармакокинетики свидетельствуют о росте AUC у пациентов монголоидной расы примерно вдвое по сравнению с европейцами. Для таких пациентов необходима коррекция дозы препарата Розастин® (см. Разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»). Для пациентов азиатской расы начальная доза Розастину® должна быть 5 мг.

Повышенная концентрация розувастатина в плазме была замечена в азиатских пациентов (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Особенности применения»). Следует принять во внимание возросшую AUC при лечении пациентов монголоидной расы, у которых гиперхолестеринемия не контролируемой адекватно дозами до 20 мг.

Ингибиторы протеазы

Повышенная AUC 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 препарата Розастин® пациентов с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы препарата Розастин® у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение препарата с ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза Розастину® не скорректированы (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способ применения и дозы»).

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 повышают уровень глюкозы в крови и в некоторых пациентов, которым грозит 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, 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.

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

Непереносимость лактозы

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

Азокрасители

Препарат содержит азокрасители тартразин (Е 102) и желтый закат FCF (Е 110), которые могут вызывать аллергические реакции.

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. Опыт клинических исследований применения препарата у детей и подростков ограничен, долговременные эффекты применения розувастатина (> 1 год) на половое созревание неизвестны.

В 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.

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

Исследования по определению влияния розувастатина на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводились. Однако учитывая фармакодинамические свойства, маловероятно, что Розастин может влиять на такую способность. При управлении автотранспортом или работе с механизмами следует учитывать возможность головокружения в период лечения.

Применение в период беременности или кормления грудью

Розастин противопоказан в период беременности или кормления грудью.

Женщины репродуктивного возраста во время приема препарата Розастин должны применять соответствующие средства контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина очень важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает возможную пользу от применения препарата в период беременности. Если пациентка забеременела в период применения препарата, лечение следует немедленно прекратить.

Поскольку другое лекарственное средство этого класса попадает в грудное молоко и учитывая, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут вызывать серьезные побочные реакции у младенцев, женщинам, которые нуждаются в лечении препаратом Розастин, 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 гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться и во время лечения. Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от цели терапии и ответа пациента на лечение, руководствуясь рекомендациями текущих общепринятых руководств.

Препарат Розастин® можно принимать в любое время дня, независимо от приема пищи.

Лечение гиперхолестеринемии

Рекомендованная начальная доза составляет 5 или 10 мг перорально 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не применяли статины, так и переведенных на препарат 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 препарата 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 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 процессе исследований снижения риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы суточная доза составляла 20 мг.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Рекомендованная начальная доза для пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина <60 мл / мин) составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана пациентам с умеренными нарушениями функции почек. Применение препарата Розастин® пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек противопоказано в любых дозах (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Противопоказания»).

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени, оценивались в 7 или менее баллов по шкале Чайлд-Пью, повышение AUC розувастатина не наблюдалось. Однако у лиц с нарушениями в 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью AUC возрастала (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. Розастин® противопоказан пациентам с активными заболеваниями печени (см. Раздел «Противопоказания»).

Раса

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

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 препарата Розастин®.

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 некоторым из таких пациентов (см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение

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

Дети

Применение препарата у детей должен проводить только специалист.

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

Начальная суточная доза для детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 5 мг в сутки. Препарат обычно принимают перорально в дозах от 5 мг до 20 мг 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 в течение всего курса лечения. Безопасность и эффективность лекарственного средства в дозах более 20 мг в этой популяции не исследовались.

Таблетки по 40 мг не назначают детям.

Дети до 10 лет

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

Передозировка

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

Побочные реакции

Небажані явища, що відзначаються при застосуванні розувастатину, зазвичай легкі та тимчасові. У контрольованих клінічних дослідженнях менше 4 % пацієнтів, які застосовували розувастатин, вийшли із дослідження через небажані реакції.

У нижченаведеній таблиці представлений профіль небажаних реакцій на розувастатин за даними клінічних досліджень та великого досвіду післяреєстраційного застосування. Небажані реакції класифіковані за частотою та системно-органими класами (СОК).

За частотою небажані реакції розподілені таким чином: часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Таблиця 2

Небажані реакції за даними клінічних досліджень та досвіду післяреєстраційного застосування:

Системно-органный клас	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>			Тромбоцитопенія	
<i>З боку імунної системи</i>			Реакції гіперчутливості, в тому числі ангіоневротичний набряк	
<i>Ендокринні розлади</i>	Цукровий діабет ¹			
<i>Психічні розлади</i>				
<i>З боку нервової системи</i>	Головний біль, запаморочення			Поліневропатія, втрата пам'яті

<i>З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння</i>				
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	Запор, нудота, абдомінальний біль		Панкреатит	
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>			Підвищення рівня печінкових трансаміназ	Жовтяниця, гепатит
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>		Свербіж, висипання, кропив'янка		
<i>З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини</i>	Міалгія		Міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз	Артралгія
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>				Гематурія

З боку репродуктивної системи та молочних залоз				Гінекомастія
Загальні розлади та стан місця введення	Астенія			

¹ Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м², підвищені рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА, частота небажаних реакцій має тенденцію залежати від дози.

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували розувастатин. Зміни вмісту білка у сечі від нуля або слідів до значення ++ або більше спостерігалися у <1 % пацієнтів у деяких часових точках у процесі застосування препарату в дозах 10 та 20 мг і у приблизно 3 % - при дозі 40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту від нуля або слідів до значення + спостерігалися при дозі 20 мг. У більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень дотепер не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На тлі застосування препарату Розастин[®] відзначено випадки гематурії; за даними клінічних досліджень частота її мала.

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (в тому числі міозит), та зрідка рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю чи без неї були відзначені при застосуванні будь-яких доз препарату Розастин[®], особливо при дозах > 20 мг.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалася дозозалежне зростання рівнів КК; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та

тимчасовим. Якщо рівні КК підвищені (>5 разів вище ВМН), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив на печінку

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, відзначалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. При застосуванні розувастатину також відмічалося підвищення рівнів HbA1c.

На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:

Розлад статевої функції.

Окремі випадки інтерстиціальної хвороби легень, особливо при тривалому застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота повідомлень про рабдоміоліз, серйозні порушення з боку нирок та печінки (переважно підвищення активності печінкових трансаміназ) більша при застосуванні препарату в дозі 40 мг.

У процесі післяреєстраційного застосування розувастатину ідентифіковано таку небажану реакцію, як летальна та нелетальна печінкова недостатність. Оскільки про цю реакцію повідомлялося спонтанно із популяції невизначеної кількості, неможливо достовірно оцінити її частоту або встановити наявність причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням препарату.

Зрідка у післяреєстраційному періоді повідомлялося про порушення когнітивних функцій (наприклад, погіршення пам'яті, забудькуватість, амнезія, сплутаність свідомості), що асоціюються із застосуванням статинів. Про такі когнітивні проблеми повідомлялося у зв'язку з усіма статинами. Явища, про які йдеться у повідомленнях, зазвичай мають легкий характер і минають після відміни статинів, а також мають різний час до появи симптомів (від 1 дня до років) та до зникнення симптомів (медіана – 3 тижні).

Діти

Підвищення рівня креатинкінази >10 разів вище ВМН та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше у процесі досліджень розувастатину за участю дітей та підлітків порівняно з дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей та підлітків був подібним до такого у дорослих.

Срок годности

4 года.

Условия хранения

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

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в коробке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

МИКРО ЛАБС ЛИМИТЕД / MICRO LABS LIMITED.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Участок №. S.155 - S.159 и N1, Промышленная зона Верна, Фаза III и Фаза IV, Верна Салкетт, In-403722, Индия / PLOT NO. S.155 TO S.159 & N1 VERNA INDUSTRIAL ESTATE, PHASE III & PHASE IV, VERNA SALCETTE, IN-403722, India.

Источник инструкции

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