

Состав

действующее вещество: rosuvastatin;

1 таблетка содержит розувастина кальция 5,2 мг (в пересчете на розувастин 5 мг) или розувастина кальция 10,4 мг (в пересчете на розувастин 10 мг), или розувастина кальция 20,8 мг (в пересчете на розувастин 20 мг), или розувастина кальция 41,6 мг (в пересчете на розувастин 40 мг);

вспомогательные вещества: MicroseLac® 100 (лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая), кальция гидрофосфат дигидрат, кросповидон, натрия гидрокарбонат, магния стеарат, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), титана диоксид (Е 171), триацетин, полисорбат.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

Механизм действия.

Розувастин – это селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, определяющего скорость реакции и превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А на мевалонат, предшественник холестерина. Основным местом действия розувастина является печень, орган-мишень для уменьшения уровней холестерина.

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

Фармакодинамическое действие.

Розувастатин снижает повышенный уровень холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов и повышает уровни холестерина ЛПВП. Он также уменьшает уровни apoB, ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и повышает уровень apoA-I (таблица 1). Розувастатин также уменьшает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общего ХС/ХС-ЛПВП, ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и apoB/apoA-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 сохраняется в дальнейшем.

Клиническая эффективность

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

По объединенным данным исследований розувастатин эффективно снижает уровни холестерина у большинства пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (средний начальный уровень ХС-ЛПНП приблизительно 4,8 ммоль/л) до целевых значений, установленных признанным руководством Европейского общества атеросклероза (EAS; 1998); приблизительно у 80 % пациентов, которые принимают розувастатин в дозе 10 мг, удается достичь нормативных целевых уровней ХС ЛПНП согласно EAS (< 3 ммоль/л).

Благотворное влияние розувастатина у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией на показатели липидов и достижение целевых уровней отмечается при дозах от 20 до 80 мг. После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель лечения) ХС-ЛПНП снижается на 53 %. В 33 % пациентов достигаются нормативные уровни ХС-ЛПНП согласно EAS (< 3 ммоль/л).

В общей популяции пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией при приеме розувастатина в дозах 20–40 мг уровень ХС-ЛПНП снижается в среднем на 22 %.

Наблюдается аддитивный эффект розувастатина относительно снижения уровня триглицеридов при применении в комбинации с фенофибратом и относительно повышения уровней ХС-ЛПВП при применении в комбинации с ниацином (см. раздел «Особенности применения»).

Дети.

По данным исследований у пациентов в возрасте 10–17 лет уровень ХС-ЛПНП снизился на 38,3 %, 44,6 % и 50 % соответственно в группах приема розувастатина в дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг по сравнению с 0,7 % в группе плацебо.

При приеме 20 мг розувастатина 1 раз в сутки у 40,5 % пациентов удается достичь целевого уровня ХС-ЛПНП менее 2,8 ммоль/л.

Не было обнаружено какого-либо влияния на рост, массу, ИМТ или половое созревание (см. раздел «Особенности применения»). Опыт клинического исследования применения детям и подросткам ограничен, и длительные эффекты розувастатина (> 1 года) на половое созревание неизвестны.

Фармакокинетика

Всасывание.

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается через 5 часов после перорального применения. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно 20 %.

Распределение.

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

Метаболизм.

Розувастатин подвергается незначительному метаболизму (примерно 10 %). Исследования метаболизма *in vitro* с использованием гепатоцитов человека свидетельствуют о том, 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 установленными метаболитами являются N-десметил- и лактоновый метаболиты. N-десметил-метаболит приблизительно на 50 % менее активен, чем розувастатин, лактоновый метаболит считается клинически неактивным. На розувастатин приходится более 90 % активности циркулирующего ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Выведение.

Примерно 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном состоянии с калом (вместе действующее вещество, которое всасывается и не всасывается), остальная часть выводится с мочой. Примерно 5 % выводится с мочой в неизменной форме. Период полувыведения с плазмы крови 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, печеночный захват 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 наблюдается клинически значимого влияния возраста или пола на фармакокинетику розувастатина у взрослых. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией подобна фармакокинетике у взрослых добровольцев (см. раздел «Дети»).

Раса.

Исследования фармакокинетики выявили, 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 приблизительно в 1,3 раза. Анализ популяционной фармакокинетики не выявил клинически значимых различий между пациентами европеоидной и негроидной рас.

Нарушения функции почек.

В исследовании у пациентов с разными степенями нарушения функций 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.

Нарушения функции печени.

В исследовании пациентов с различными степенями нарушения функций печени признаков повышенной экспозиции розувастатина не было обнаружено у пациентов, состояние которых оценивалось в 7 или менее баллов по шкале Чайлда–Пью. Однако у двух пациентов, которые набрали 8 и 9 по шкале Чайлда–Пью, системная экспозиция была минимум вдвое выше, чем у пациентов

с меньшими баллами. Опыт применения розувастатина пациентам, состояние которых оценивается в больше чем 9 баллов по шкале Чайлда–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) повышена по сравнению с генотипами SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Специальное генотипирование в клинической практике не предусмотрено, но пациентам с таким полиморфизмом рекомендуется применять меньшую дозу розувастатина.

Дети.

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

Показания

Лечение гиперхолестеринемии.

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

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

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений.

Предотвращение значительных сердечно-сосудистых нарушений у пациентов, которым, по оценкам, грозит высокий риск первого случая сердечно-сосудистого нарушения, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска.

Противопоказания

- пациентам с повышенной чувствительностью к розувастатину или к какому-либо вспомогательному веществу препарата;
- пациентам с активным заболеванием печени, в том числе с устойчивыми повышениями сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии и любыми повышениями трансаминаз в сыворотке крови, трижды превышающими верхнюю границу нормы (ВГН);
- пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренсом креатинина < 30 мл/мин);
- пациентам с миопатией;
- пациентам, которые одновременно получают циклоспорин;
- в период беременности и кормления грудью, а также женщинам репродуктивного возраста, которые не применяют надлежащие средства контрацепции.

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

К факторам такого риска относятся:

- умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- ситуации, которые могут привести к повышению концентрации препарата в плазме крови
- принадлежность к монголоидной расе;
- сопутствующее применение фибратов (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Влияние сопутствующих препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в том числе печеночного транспортера захвата OATP1B1 и эфлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение препарата Розувастатин Ананта 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 Розувастатин Ананта 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 Розувастатин Ананта 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 Розувастатин Ананта 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 Розувастатин Ананта 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 Розувастатин Ананта 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 Розувастатин Ананта 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 Розувастатин Ананта 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	Дані відсутні	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 Розувастатин Ананта 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 Розувастатин Ананта 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 АUC 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 Розувастатин Ананта 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 АУС (0-24) и C_{max} для розувастатина соответственно. Взаимодействие между розувастатином и другими ингибиторами протеазы не изучали.

Дети

Исследование взаимодействия проводилось 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 выше при применении дозы 40 мг. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, в ходе 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 более 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»), а потому такую комбинацию следует применять с

осторожностью.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота сообщений о случаях рабдомиолиза, связанного с применением розувастатина была выше при дозе 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 нейромускульные 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 (ВМН)), в течение 5-7 дней необходимо сделать повторный анализ, чтобы подтвердить результаты. Если результаты повторного анализа подтверждают, что исходное значение КК более чем в 5 раз превышает ВМН, применение препарата начинать не следует.

Перед началом лечения

Розувастатин, как и остальные 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 препарата в плазме крови (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»);
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов связан с лечением риск нужно оценивать, сравнивая с ожидаемой пользой; также рекомендуется клинический мониторинг. Если исходные уровни УК значительно повышены (>5 раз выше верхней границы

нормы), лечение начинать не следует.

В период лечения

Пациентов следует попросить немедленно сообщать о мышечной боли, слабости или судорогах 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 ($> 5 \times$ раз выше верхней границы нормы) или если симптомы со стороны мышц тяжелые и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровни УК $\leq 5 \times$ ВМН). В случае исчезновения симптомов и нормализации уровня КФК можно восстановить терапию препаратом Розувастатин IC или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в малейшей дозе и под тщательным наблюдением. Регулярно проверять уровень КФК в бессимптомные пациенты нет необходимости. Очень редко сообщалось о случаях иммуноопосредованных некротической миопатии (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином. Клиническими проявлениями ИОНМ является слабость проксимальных мышц и повышения уровня КФК в сыворотке крови, сохраняется даже после отмены статинов.

Клинических доказательств повышенного воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующих препаратов не было получено. Однако повышение частоты миозита и миопатии отмечалось у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилом, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и макролидными антибиотиками. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА. Поэтому применять Розувастатин IC в сочетании с гемфиброзилом не рекомендуется. Польза дальнейшего изменения уровня липидов при применении препарата Розувастатин IC в сочетании с фибратами или ниацином нужно тщательно взвешивать 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 IC не следует применять пациентам с острыми, серьезными состояниями, свидетельствующие о миопатии или возможность развития почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (например сепсис, артериальная 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 IC следует с осторожностью применять пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим в анамнезе заболевания печени.

Рекомендуется проводить биохимические показатели функции печени перед началом лечения и 3 месяца спустя. Применение препарата Розувастатин IC следует прекратить или уменьшить дозу, если уровень трансаминаз в сыворотке крови более чем втрое превышает верхнюю границу нормы. Частота сообщений о серьезных явлениях со стороны печени (преимущественно о повышении уровня трансаминаз печени) была выше при применении дозы 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, обусловленной гипотиреозом или нефротическим синдромом, следует сначала вылечить основную болезнь и только после этого начинать применение препарата Розувастатин IC.

Изредка сообщалось о летальных или нелетальных случаях печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, в том числе розувастатин. Если на фоне лечения препаратом Розувастатин IC развивается серьезное поражение печени с клинической симптоматикой и/или гипербилирубинемией или желтухой, следует немедленно прекратить применение препарата. Если другие причины не выявлено, не следует возобновлять лечение препаратом Розувастатин IC.

Раса

Исследования фармакокинетики свидетельствуют о росте экспозиции у пациентов монголоидной расы примерно вдвое по сравнению с европейцами. Для таких пациентов необходима коррекция дозы препарата Розувастатин IC (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»). Для пациентов азиатской расы начальная доза розувастатина должна быть 5 мг. Повышенная концентрация розувастатина в плазме была замечена у азиатских пациентов (см. раздел «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 розувастатина наблюдалась у лиц, принимавших розувастатин сопутствующее с различными ингибиторами протеазы в сочетании с ритонавиром. Следует учесть пользу от снижения уровня липидов с помощью препарата Розувастатин IC у пациентов с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы, и риск повышения концентраций розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы розувастатина у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение препарата с ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза Розувастатин

IC не скорректирована (см. Раздел «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Непереносимость лактозы

Пациентам с редкими наследственными формами 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, повышают уровень глюкозы в крови, а у пациентов с высоким риском развития диабета статины могут вызывать гипергликемию, которая потребует надлежащего лечения. Эту угрозу, однако, превышает снижение риска сосудистых нарушений при применении статинов, и поэтому она не должна быть основанием для прекращения терапии статинами. Пациенты группы риска (уровень глюкозы натощак 5,6–6,0 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) следует установить как клинический, так и биохимический контроль по национальным установкам.

В исследовании JUPITER зарегистрирована общая частота сахарного диабета составляла 2,8% в группе приема розувастатина и 2,3% в группе плацебо, преимущественно у пациентов с уровнем глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина наблюдался рост HbA_{1c} и уровня глюкозы в сыворотке крови. В некоторых случаях эти показатели могут превышать предельное значение для диагностики сахарного диабета, в первую очередь у пациентов с высоким риском развития диабета.

Клинически установлено, что Розувастатин IC в качестве монотерапии не вызывает снижения базовой концентрации кортизола в плазме крови и не влияет на резерв надпочечников. Необходима осторожность при одновременном применении препарата Розувастатин IC 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 детям и подросткам ограничен, и долговременные эффекты применения розувастатина (>1 год) на половое созревание неизвестны.

Установлено, что у детей и подростков, принимавших розувастатин в течение 52 недель, повышение уровня КК >10 раз выше верхней границы нормы и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдаются чаще по сравнению с таковыми у взрослых (см. "Побочные реакции").

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

Исследований влияния розувастатина на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводили. Однако, учитывая фармакодинамические свойства розувастатина, маловероятно, что препарат будет оказывать влияние на такую способность. При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует учесть возможность головокружения в период лечения.

Применение в период беременности или кормления грудью

Розувастатин противопоказан в период беременности и кормления грудью.

Женщины репродуктивного возраста должны использовать соответствующие средства контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина играют существенную роль в развитии плода, потенциальный риск от угнетения ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата в период беременности. Данные исследований на животных по токсическому воздействию на репродуктивную функцию ограничены. Если пациентка забеременеет в период применения этого препарата, лечение следует немедленно прекратить.

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

кормления грудью. Данных о проникновении розувастатина в грудное молоко 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 Розувастатин ИС 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 прием розувастатина 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 свойства»). 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 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 наблюдение врача.

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений

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

Дети

Применение препарата у детей должен проводить только специалист.

Дети 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 с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 5 мг в сутки. Препарат принимают внутрь обычно 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 следует назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которой пациенты должны соблюдать и во время лечения. Безопасность и эффективность розувастатина в дозах более 20 мг в этой популяции не исследовались.

Таблетки по 40 мг не назначают детям.

Дети до 10 лет

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

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 «Фармакологические свойства»).

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями печени, оценивались в 7 или менее баллов по шкале Чайлд-Пью, повышение системной экспозиции розувастатина не наблюдалось. Однако у пациентов с нарушениями в 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью системная экспозиция росла (см. Раздел «Фармакологические свойства»). У

таких пациентов целесообразна оценка функции почек (см. Раздел «Особенности применения»). Опыт применения розувастатина у пациентов, набравшие более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Розувастатин противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. Раздел «Противопоказания»).

Раса

У пациентов монголоидной расы наблюдалась повышенная системная экспозиция розувастатина (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»). 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 экспозиции розувастатина (см. Раздел «Фармакологические свойства»). 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 развития миопатии составляет 5 мг (см. Раздел «Особенности применения»). Доза 40 мг противопоказана некоторым из таких пациентов (см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение

Розувастатин является субстратом различных транспортных белков (например OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (в том числе рабдомиолиза) возрастает при одновременном применении розувастатина с определенными лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию розувастатина в плазме вследствие взаимодействия с этими транспортными белками (например циклоспорином и определенными ингибиторами протеазы, в том числе комбинациями ритонавира с атазанавиром, лопинавира и / или типранавиром, см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). По возможности, следует рассмотреть применение альтернативных лекарственных средств и в случае необходимости, временно прервать терапию 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»).

Дети

Препарат не применяют детям в возрасте до 10 лет (см. Раздел «Противопоказания», «Способ применения и дозы»).

Передозировка

Специфического лечения передозировки нет. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматично и при необходимости провести поддерживающие мероприятия. Нужно контролировать функции печени и уровень КК. 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 блистере, по 3 блистера в пачке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Общество с дополнительной ответственностью «ИнтерХим».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 65025, г. Одесса, 21-й км. Старокиевской дороги, 40-А.

Источник инструкции

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