ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
РОЗУВАСТАТИН

Регистрационный номер: ЛП-003648
Торговое наименование: Розувастатин
Международное непатентованное наименование: розувастатин
Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой
Состав на одну таблетку:
Дозировка 5 мг
Активное вещество: розувастатин кальция - 5,210 мг, в пересчете на розувастатин - 5,000 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 70,329 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 12,307 мг; кроскармеллоза натрия – 4,577 мг; повидон-К25 – 2,637 мг; кремния диоксид коллоидный – 0,970 мг; магния стеарат – 0,970 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза – 1,650 мг; макрогол - 4000 – 0,450 мг; титана диоксид – 0,900 мг.
Дозировка 10 мг
Активное вещество: розувастатин кальция - 10,420 мг, в пересчете на розувастатин - 10,000 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 140,658 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 24,614 мг; кроскармеллоза натрия – 9,154 мг; повидон-К25 – 5,274 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,940 мг; магния стеарат – 1,940 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза – 3,300 мг; макрогол - 4000 – 0,900 мг; титана диоксид – 1,800 мг.
Дозировка 20 мг
Активное вещество: розувастатин кальция - 20,830 мг, в пересчете на розувастатин - 20,000 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 132,329 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 23,157 мг; кроскармеллоза натрия – 8,842 мг; повидон-К25 – 4,962 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,940 мг; магния стеарат – 1,940 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза – 3,300 мг; макрогол - 4000 – 0,900 мг; титана диоксид – 1,800 мг.
Дозировка 40,0 мг
Активное вещество: розувастатин кальция - 41,660 мг, в пересчете на розувастатин - 40,000 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 264,658 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 46,314 мг; кроскармеллоза натрия – 17,684 мг; повидон-К25 – 9,924 мг; кремния диоксид коллоидный – 3,880 мг; магния стеарат – 3,880 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза – 6,600 мг; макрогол - 4000 – 1,800 мг; титана диоксид – 3,600 мг.
Описание: таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого или почти белого цвета.
Дозировка 5, 20, 40 мг – круглой двояковыпуклой формы;
Дозировка 10 мг – круглой двояковыпуклой формы с риской с одной стороны.
Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА редуктазы ингибитор
Код АТХ: C10AA07

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия
Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (ХС) и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).
Розувастатин увеличивает число "печеночных" рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Фармакодинамика
Розувастатин снижает повышенную концентрацию холестерина-ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина-липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает концентрацию аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-I.
Терапевтический эффект появляется в течение одной недели после начала терапии препаратом Розувастатин, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе и поддерживается при регулярном приёме препарата.
Клиническая эффективность
Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии; вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в т.ч. у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.
У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по классификации Фредриксона (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.
У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получающих розувастатин в дозе 20-80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля. После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии), отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53%.
У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих розувастатин в дозе 20 мг и 40 мг, среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляет 22%.
Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении концентрации триглицеридов и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) в отношении концентрации ХС-ЛПВП.

Фармакокинетика
Абсорбция и распределение
Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %.
Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.
Метаболизм
Подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма изоферментами системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.
Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-дисметил-метаболит и лактоновые метаболиты. N-дисметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически не активны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.
Выведение
Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник (включая абсорбированный и не абсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный период полувыведения (T½) составляет примерно 19 часов. T½ не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, в процесс "печеночного" захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.
Линейность
Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.
Особые популяции пациентов
Возраст и пол
Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.
Этнические группы
Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация-время») и Cmax (максимальной концентрации в плазме крови) розувастатина у пациентов азиатской национальности (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европейцами; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и Cmax в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европейцев и представителей негроидной расы.
Почечная недостаточность
У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-дисметил-метаболита существенно не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин.) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметил-метаболита в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.
Печеночная недостаточность
У пациентов с различной степенью печеночной недостаточности не выявлено увеличение T½ розувастатина у пациентов с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение T½, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.
Генетический полиморфизм
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе и розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующих в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
- Первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.
- Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна.
- Гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете.
- Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП.
- Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
Для применения в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг:
- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);
- пациенты с печеночной недостаточностью;
- тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин.);
- миопатия;
- одновременный приём циклоспорина;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции;
- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

Для применения в суточной дозе 40 мг:
- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- одновременный приём циклоспорина;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);
- пациенты с печеночной недостаточностью;
- пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно:

- почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
- миотоксичность на фоне приёма других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;

- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
- одновременный приём фибратов;
- пациентам азиатской расы;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ
Для применения в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг:
Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременное назначение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.
Для применения в суточной дозе 40 мг:
Почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.
Применение в педиатрической практике
Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Опыт применения препарата в педиатрической практике ограничен небольшим количеством детей (от 8 лет и старше) семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. В настоящее время не рекомендуется применять Розувастатин у детей до 18 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ
Розувастатин противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.
Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции на фоне лечения Розувастатином.
Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных.
При диагностировании беременности в процессе терапии, прием препарата Розувастатин должен быть прекращен немедленно.
Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного кормления прием препарата необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Внутрь, не разжевывать и не разламывать, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат может назначаться в любое время суток независимо от времени приема пищи.
До начала терапии препаратом Розувастатин пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевой концентрации липидов.
Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Розувастатин 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией холестерина и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, доза может быть увеличена до большей через 4 недели.
В связи с возможным развитием побочных эффектов при приёме дозы 40 мг, по сравнению с более низкими дозами препарата, увеличение дозы до 40 мг, после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4-х недель терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приёме дозы 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением специалиста. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.
Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. После 2-4-х недель терапии и/или при повышении дозы препарата Розувастатин необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).
Пожилые пациенты
Начальная рекомендуемая доза у пациентов в возрасте старше 70 лет – 5 мг, в остальном не требуется коррекции дозы в зависимости от возраста.
Пациенты с почечной недостаточностью
У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Противопоказано применение всех дозировок препарата Розувастатина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин.) (см. раздел «Противопоказания»). Противопоказано применение препарата в дозировке 40 мг пациентам с умеренными нарушениями функции почек (КК менее 60 мл/мин.). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек (КК менее 60 мл/мин.) рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.
Пациенты с печеночной недостаточностью
Препарат Розувастатин противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе.
Особые популяции. Этнические группы
При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди японцев и китайцев. Следует учитывать данный факт при назначении препарата Розувастатин данным группам пациентов. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. раздел «Противопоказания»).
Пациенты, предрасположенные к миопатии
Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. раздел «Противопоказания»). При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг.
Генетический полиморфизм
У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Розувастатин составляет 20 мг 1 раз в сутки.
Сопутствующая терапия
Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При одновременном применении препарата Розувастатин с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии (включая рабдомиолиз). Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением одновременно с препаратом Розувастатин. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Розувастатин. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Розувастатин и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит дозозависимый характер.
Частота возникновения нежелательных эффектов представлена следующим образом, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения:
Часто (> 1/100, < 1/10); Нечасто (> 1/1000, < 1/100); Редко (> 1/10 000, < 1/1 000); Очень редко (< 1/10 000), включая отдельные сообщения; Частота не установлена (не может быть подсчитана по имеющимся данным).
Иммунная система
Редко: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек
Со стороны эндокринной системы
Часто: сахарный диабет 2 типа
Со стороны центральной нервной системы
Часто: головная боль, головокружение
Со стороны пищеварительного тракта
Часто: запор, тошнота, боли в животе
Редко: панкреатит
Со стороны кожных покровов
Нечасто: кожный зуд, сыпь, крапивница
Со стороны опорно-двигательного аппарата
Часто: миалгия
Редко: миопатия (включая миозит), рабдомиолиз
Прочие
Часто: астенический синдром
Со стороны мочевыводящей системы
У пациентов, получавших розувастатин, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1% пациентов, получающих 10 - 20 мг препарата, и у приблизительно 3% пациентов, получающих 40 мг препарата. Незначительное изменение количества белка в моче отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.
Со стороны опорно-двигательного аппарата
При применении розувастатина во всех дозировках и, в особенности при приёме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия (включая миозит), в редких случаях рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее.
Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) наблюдалось у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) терапия должна быть приостановлена.
Со стороны печени
При применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.
Лабораторные показатели
Повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.
Постмаркетинговое применение
Сообщалось о следующих побочных эффектах в постмаркетинговом применении розувастатина:
Со стороны системы кроветворения:
Частота не установлена: тромбоцитопения
Со стороны пищеварительного тракта
Очень редко: желтуха, гепатит
Редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз
Частота не установлена: диарея
Со стороны опорно-двигательного аппарата
Очень редко: артралгия
Частота не установлена: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия
Со стороны центральной нервной системы
Очень редко: потеря или снижение памяти
Частота не установлена: периферическая нейропатия
Со стороны дыхательной системы
Частота не установлена: кашель, одышка
Со стороны мочевыводящей системы
Очень редко: гематурия
Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки
Частота не установлена: синдром Стивенса-Джонсона
Со стороны репродуктивной системы
Очень редко: гинекомастия
Прочие
Частота не установлена: периферические отеки
При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, гипергликемия, повышение концентрации гликозилированного гемоглобина. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА
Симптомы: при одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются.
Лечение: специфического лечения при передозировке розувастатином не существует. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и уровня КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
Ингибиторы транспортных белков
Розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии.
Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев. Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Препарат Розувастатин противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).
Непрямые антикоагулянты: начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению протромбинового времени (Международного Нормализованного Отношения - МНО). Отмена розувастатина или снижение дозы препарата может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.
Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза максимальной концентрации розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина. Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие.
Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (более 1 г/сутки) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при применении в монотерапии. При одновременном приёме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг, прием в дозе 40 мг противопоказан при одновременном назначении с фибратами (см. раздел «Противопоказания»).
Эзетимиб: одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 3). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между препаратом Розувастатин и эзетимибом.
Ингибиторы протеазы ВИЧ (вирус иммунодефицита человека): несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный приём ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. таблицу 3). Одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ при лечении пациентов с ВИЧ не рекомендуется.
Антациды: одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминий и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.
Эритромицин: одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20 % и Cmax розувастатина на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приёмом эритромицина.
Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия: одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26% и 34%, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению препарата Розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.
Другие лекарственные средства: не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.
Изоферменты цитохрома P450: результаты исследований in vivo и in vitro показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450.
Не отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 CYP3A4).
Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 1)
Дозу препарата Розувастатин следует корректировать при необходимости его одновременного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Розувастатин должна составлять 5 мг 1 раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розувастатин так, чтобы ожидаемая экспозиция к розувастатину, не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Розувастатин при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Таблица 1
Влияние сопутствующей терапии на экспозицию к розувастатину (AUC, данные приведены в порядке убывания)

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сутки, 6 мес.	10 мг 1 раз/сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Атазанавир 300 мг/	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Симепревир 152 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,8 раза
Ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней Лопинавир 400 мг/ Ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), Затем 75 мг через 24 ч	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза/сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз/сутки, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ Ритонавир 100 мг 2 раза/сутки, 7 дней	10 мг 1 раз/сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг Ритонавир 200 мг 2 раза/сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза/сутки	нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз/сутки, 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Эзетимиб 10мг 1 раз/сутки, 14 дней	10 мг 1 раз/сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Фосампренавир 700 мг/ Ритонавир 100 мг 2 раза/сутки 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза/сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза/сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампицин 450 мг 1 раз/сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза/сутки, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз/сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза/сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза/сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
Со стороны мочевыделительной системы
У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.
Со стороны опорно-двигательного аппарата
При применении розувастатина во всех дозировках и, в особенности при приёме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.
Определение активности креатинфосфокиназы
Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше, чем верхняя граница нормы), через 5–7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (выше более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы).
До начала терапии
При применении препарата Розувастатин, также как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза, необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.
Во время терапии
Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже, если активность КФК в 5 раз меньше по сравнению с верхней границей нормы). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном применении препарата Розувастатин или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом.
Рутинный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.
Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке во время лечения или при прекращении приема статинов, в т.ч. розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной системы и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.
Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение препарата Розувастатин и гемфиброзила. Следует тщательно взвесить соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата Розувастатин и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты (более 1 г/сутки). Противопоказан прием препарата Розувастатин в дозе 40 мг совместно с фибратами. Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розувастатин необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).
Влияние на функцию печени
Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием препарата Розувастатин следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.
У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом Розувастатин.
Особые популяции. Этнические группы
В ходе фармакокинетических исследований среди китайских и японских пациентов отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди европейцев.
Ингибиторы протеазы ВИЧ
Не рекомендуется совместное применение препарата с ингибиторами протеазы ВИЧ.
Лактоза
Препарат не следует применять у пациентов с лактозной недостаточностью, непереносимостью лактазы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.
Интерстициальное заболевание легких
При применении некоторых статинов особенно в течение длительного времени сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение веса и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.
Сахарный диабет 2 типа
У пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатином ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа.
Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, в т.ч. Розувастатин могут повышать концентрацию глюкозы в крови.
Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами
Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомоторной реакцией (во время терапии может возникать головокружение).

ФОРМА ВЫПУСКА
Таблетки, покрытые плёночной оболочкой 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг.
По 7, 10, 14, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.
По 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств, укупоренные крышками навинчиваемыми с контролем первого вскрытия или системой «нажать-повернуть» из полипропилена или полиэтилена, или банки полимерные из полипропилена для лекарственных средств, укупоренные крышками натягиваемыми с контролем первого вскрытия из полиэтилена.
Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).
Условия хранения
В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности
3 года.
Не применять по истечении срока годности.
Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ООО «Озон»

Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д. 11
Адрес места производства (адрес для переписки, в том числе для приема претензий):
445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6
Тел./факс: (84862) 3-41-09