

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

РО-СТАТИН

Регистрационный номер: ЛП-003512

Торговое наименование: Ро-статин

Международное непатентованное наименование: розувастатин

Лекарственная форма: капсулы

Состав на одну капсулу:

Дозировка 5 мг

Активное вещество: розувастатин кальция - 5,210 мг, в пересчете на розувастатин - 5,000 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 144,824 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 25,344 мг; кроскармеллоза натрия – 9,311 мг; повидон-K25 – 5,431 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,940 мг; магиян стеврат – 1,940 мг.

Состав корпуса капсулы: краситель железа оксид чёрный – 0,05 %, титана диоксид – 2 %, желатин до 100 %.

Состав крышечки капсулы: краситель железа оксид чёрный – 0,05 %, титана диоксид – 2 %, желатин до 100 %.

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-K25 – 5,274 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,940 мг; магиян стеврат – 1,940 мг.

Состав корпуса капсулы: краситель железа оксид чёрный – 0,05 %, титана диоксид – 2 %, желатин до 100 %.

Состав крышечки капсулы: краситель железа оксид жёлтый – 0,1763 %, титана диоксид – 0,9744 %, желатин до 100 %.

Дозировка 20 мг

Активное вещество: розувастатин кальция – 20,830 мг, в пересете 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-K25 – 4,962 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,940 мг; магиян стеврат – 1,940 мг.

Состав корпуса капсулы: краситель железа оксид чёрный – 0,05%, титана диоксид – 2%, желатин до 100%

Состав крышечки капсулы: краситель железа оксид жёлтый – 0,1763 %, титана диоксид – 0,9744 %, желатин до 100 %.

Дозировка 40 мг

Активное вещество: розувастатин кальция - 41,660 мг, в пересете на розувастатин - 40,000 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 284,658 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 46,314 мг; кроскармеллоза натрия – 17,684 мг; повидон-K25 – 9,924 мг; кремния диоксид коллоидный – 3,880 мг; магиян стеврат – 3,880 мг.

Состав корпуса капсулы: краситель железа оксид чёрный – 0,17 %, краситель железа оксид красный – 0,25 %, краситель железа оксид жёлтый – 0,85 %, титана диоксид – 100 %.

Состав крышечки капсулы: краситель железа оксид чёрный – 0,53 %, краситель железа оксид красный – 0,93 %, краситель железа оксид жёлтый – 0,2 %, титана диоксид – 0,3333 %, желатин до 100 %.

Описание

Дозировка 5 мг

Капсулы твёрдые желатиновые № 2. Корпус и крышечка светло-серого цвета непрозрачные.

Дозировка 10 мг

Капсулы твёрдые желатиновые № 2. Корпус светло-серого цвета, крышечка желтого цвета со светло-бежевым оттенком непрозрачные.

Дозировка 20 мг

Капсулы твёрдые желатиновые № 2. Корпус светло-серого цвета, крышечка светло-желтого цвета с бежевым оттенком непрозрачные.

Дозировка 40 мг

Капсулы твёрдые желатиновые № 0. Корпус коричневого цвета, крышечка темно-коричневого цвета непрозрачные.

Содержимое капсул – смесь порошка и гранул или микрогранулированный порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Допускается уплотнение содержимого капсул в комки по форме капсулы, легко разрушаемые при надавливании.

Фармакотерапевтическая группа: липолипидемическое средство - ГМГ-КоА редуктазы ингибитор

Код АТХ: С10AA07

Фармакологические свойства

Механизм действия

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил козима А в мевалонат, предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является пень, 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 апополипротеина В (АpoB), ХС-нЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает уровень апополипротеина А-I (АpoA-I), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-нЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение ApoB/ApoA-I. Терапевтический эффект появляется в течение одной недели после начала терапии препаратом Ро-статин, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Клинические эффективности

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеремией с или без гипертриглицеридемии; вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в т.ч. у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеремией.

У 80% пациентов с гиперхолестеремией IIa и IIb типа по классификации Фредриксона (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) после приема препарата в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеремией, 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 гиперхолестеремией, 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 6 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %.

Розувастатин метаболизируется преимущественно печеню, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП. Основными изоферментами, участвующими в метаболизме розувастатина, являются изоферменты CYP2C8, CYP2C9, CYP2R19, CYP3A4 и CYP3A5 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-диметил-метаболит и лактоновые метаболиты. N-диметил метаболит 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 неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и не абсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный период полувыведения (Т_{1/2}) составляет примерно 19 часов. Т_{1/2} не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 мл (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 хроничеком 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 C_{max} (максимальной концентрации в плазме крови) розувастатина у пациентов азиатской национальности (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидцами; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европеоидцев и представителей негроидной расы.

Печеная недостаточность

У пациентов с легкой и умеренно выраженной печеночной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-диметил-метаболита существенно не меняется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин.) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-диметил-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 Т_{1/2} розувастатина у пациентов с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с баллом 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение Т_{1/2} по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетической полиморфизм

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе и розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1В1 (полипептид транспортера органических анионов, участвующих в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителя генотипа SLCO1B1 c.521C/C и ABCG2 (BCRP) c.421A/A отмечены увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генов SLCO1B1 c.521T/T и ABCG2 c.421C/C.

Показания к применению

- Первичная гиперхолестеремия по классификации Фредриксона (тип Iа, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеремию) или смешанная гиперхолестеремия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.
- Семейная гиперхолемия гиперхолестеремия 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 сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (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 капсул 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);
- 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 капсул 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);
- пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно:
 - печеночная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин.);
 - гипотироз;
 - гличный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
 - миотоксичность на фоне приема 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 монголоидной расы;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью

Для капсул 5 мг, 10 мг и 20 мг:

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза - печеная недостаточность, гипотироз, гличный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предрасположенность к миотоксичности 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.

Пациентам с печеночной недостаточностью

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) с семейной гиперголиемией гиперхолестеремией. В настоящее время не рекомендуется применять Ро-статин у детей до 18 лет.

Пациентам с почечной недостаточностью

Данные или опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствуют.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Ро-статин противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Женщинам репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции на фоне лечения Ро-статином. 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 диагностике беременности в процессе терапии, прием препарата Ро-статин должен быть прекращен немедленно. Данные в отношении выведения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного кормления прием препарата необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, не разжевывая и не вскрывая капсулу, проглатывая целиком, запивая водой. Препарат может назначаться в любое время суток независимо от приема пищи.

До начала терапии препаратом Ро-статин пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую 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 Ро-статин 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 более высокой дозы через 4 недели.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме 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 гиперхолестеремии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеремией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме 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 Ро-статин 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 Ро-статин 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 Ро-статин 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 Ро-статин пациентам, у которых будут назначаться дозы 10 и 20 мг рекомендуемой начальной дозы для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монгоидной 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 носителя генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521C/C и ABCG2 (BCRP) c.421A/A отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521T/T и ABCG2 c.421C/C. Для пациентов-носителей генотипов c.521C/C или c.421A/A рекомендуемая максимальная доза препарата Ро-статин 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 Ро-статин с лекарственными препаратами (такими как циклоспори, некоторые ингибиторы протазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или тирпанавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повыситься риск миопатии (включая рабдомиолиз). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Ро-статин. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Ро-статин и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно возникают 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 ВОЗ: Частота (> 1/100, < 1/1000, < 1/100); Редко (> 1/10 000, < 1/1 000); Редко или редко (< 1/10 000), включая отдельные сообщения; Частота не установлена (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Иммунная система

Редко: повышенная чувствительность, включая ангионевротической отек.

Со стороны эндокринной системы

Часто: сахарный диабет 2 типа.

Со стороны центральной нервной системы

Часто: головная боль, головокружение.

Со стороны пищеварительной системы

Часто: запор, тошнота, боли в животе.

Редко: панкреатит.

Со стороны кожных покровов

Нечасто: кожная зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Часто: миалгия.

Редко: миопатия (включая миозит), рабдомиолиз.

Почки

Часто: астенический синдром.

Со стороны мочевыделительной системы

У пациентов, получающих 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, а 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 оказывает возмозикновения остроого или прогрессирования существующего заболевания почек.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

При применении розувастатина во всех дозировках и, в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о спонтанных случаях вострых на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия (включая миозит), в редких случаях рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее. Дозозависимое повышение активности креатининфосфокиназы (КФК) наблюдалось у незначительного числа пациентов, принимающих розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимтомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) терапия должна быть приостановлена.

Со стороны глаз

При применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимтомно и временное.

Липидуровые показатели

Повышение активности трансаминаз, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.

Постмаркетинговое применение

Сообщалось о следующих побочных эффектах в постмаркетинговом применении розувастатина:

Со стороны системы кровообращения

Редко: тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительного тракта