МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003985-011216
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Реддистатин

Регистрационное удостоверение:

Торговое название препарата: Реддистатин

Международное непатентованное название: розувастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит:

Действующее вещество: розувастатин кальция 5,20 мг (в пересчете на розувастатин 5 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 38,54 мг, лактозы моногидрат 94,26 мг, кросповидон 7,50 мг, меглумин 3,00 мг, магния стеарат 1,50 мг; *пленочная оболочка:* опадрай II желтый 32К520046 (гипромеллоза 15 сР 40,0 %, лактозы моногидрат 28,0 %, титана диоксид (Е171) 20,75 %, триацетин 8,0 %, краситель хинолиновый желтый (Е104) 2,75 %, краситель красный очаровательный (Е129) 0,45 %, краситель индигокармин (Е132) 0,05 %) 5,25 мг.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:

Действующее вещество: розувастатин кальция 10,40 мг (в пересчете на розувастатин 10 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 38,54 мг, лактозы моногидрат 89,06 мг, кросповидон 7,50 мг, меглумин 3,00 мг, магния стеарат 1,50 мг; *пленочная оболочка:* опадрай II розовый 32К540017 (лактозы моногидрат 40,0 %, гипромеллоза 15 сР 28,0 %, титана диоксид (Е171) 22,22 %, триацетин 8,0 %, краситель красный очаровательный (Е129) 0,9 %, краситель солнечный закат желтый (Е110) 0,8 %, краситель индигокармин (Е132) 0,08 %) 5,25 мг.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 20 мг содержит:

Действующее вещество: розувастатин кальция 20,80 мг (в пересчете на розувастатин 20 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 77,08 мг, лактозы моногидрат 178,12 мг, кросповидон 15,00 мг, меглумин 6,00 мг, магния стеарат 3,00 мг; *пленочная оболочка:* опадрай II розовый 32К540017 (лактозы моногидрат 40,0 %,

гипромеллоза 15 сР 28,0 %, титана диоксид (Е171) 22,22 %, триацетин 8,0 %, краситель красный очаровательный (Е129) 0,9 %, краситель солнечный закат желтый (Е110) 0,8 %, краситель индигокармин (Е132) 0,08 %) 10,50 мг.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит:

Действующее вещество: розувастатин кальция 41,60 мг (в пересчете на розувастатин 40 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 77,08 мг, лактозы моногидрат 157,32 мг, кросповидон 15,00 мг, меглумин 6,00 мг, магния стеарат 3,00 мг; *пленочная оболочка:* опадрай II розовый 32К540017 (лактозы моногидрат 40,0 %, гипромеллоза 15 сР 28,0 %, титана диоксид (Е171) 22,22 %, триацетин 8,0 %, краситель красный очаровательный (Е129) 0,9 %, краситель солнечный закат желтый (Е110) 0,8 %, краситель индигокармин (Е132) 0,08 %) 10,50 мг

Описание

Таблетки 5 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бледно-желтого до желтого цвета, с тиснением «5» на одной стороне и «⁀Y» на другой стороне. На поперечном разрезе – ядро от белого до почти белого цвета.

Таблетки 10 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бледно-розового до розового цвета, с тиснением «10» на одной стороне и «⁀Y» на другой стороне. На поперечном разрезе – ядро от белого до почти белого цвета.

Таблетки 20 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бледно-розового до розового цвета, с тиснением «20» на одной стороне и «⁀Y» на другой стороне. На поперечном разрезе – ядро от белого до почти белого цвета.

Таблетки 40 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бледно-розового до розового цвета, с тиснением «40» на одной стороне и «⁀Y» на другой стороне. На поперечном разрезе – ядро от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор

Код АТХ: С10АА07

Фармакологические свойства

Механизм действия

Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, ферменты, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалоновую кислоту, предшественник холестерина.

Розувастатин увеличивает число «печеночных» рецепторов липопротеинов низкой плотности (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 повышенное содержание холестерина-ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина-липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-I), см. таблицу 1, снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии препаратом, через 2 недели лечения достигает 90 % от максимального возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при дальнейшем регулярном приеме препарата.

Таблица 1. Дозозависимый эффект у больных с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по Фредриксону). Среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением.

Доза	Количество пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	АпоВ	АпоА-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	-
5 мг	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 мг	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 мг	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 мг	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без симптомов гипертриглицеридемии, вне зависимости от их расовой принадлежности, пола или возраста, в том числе, у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

У 80 % пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (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, принимавших розувастатин в дозах от 20 до 80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля (исследование с участием 435 пациентов). После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии) отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53%. У 33% пациентов достигается концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах 20 и 40 мг, среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляет 22%.

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, принимавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг один раз в сутки в течение шести недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания ТГ и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении содержания ХС-ЛПВП (см. также раздел «*Особые указания*»).

У пациентов с низким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) (риск по Фрамингемской шкале менее 10 % за период более 10 лет), со средней концентрацией ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом, который оценивался по толщине комплекса «интима-медиа» сонных артерий – ТКИМ, розувастатин в дозе 40 мг/сутки значительно замедлял скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием -0,0145 мм/год (95 % доверительный интервал (CI): от -0,0196 до -0,0093; $p < 0,001$). Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Результаты проведенного исследования по применению ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) для первичной профилактики показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений со снижением относительного риска на 44%. Эффективность терапии была отмечена через 6 месяцев применения препарата. Отмечено статистически значимое снижение на 48% комбинированного критерия, включающего смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульт и инфаркт миокарда, уменьшение на 54% возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда и на 48 % – фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20 % в группе розувастатина.

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. Около 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 CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметилрозувастатин примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. 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 неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 19 часов. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае с другими ингибиторами 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 больных. Возраст и пол

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

Этнические группы

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) и максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидами; у индусов показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза.

Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди представителей европеоидной и негроидной расы.

Почечная недостаточность

У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличение периода полувыведения розувастатина (у пациентов с 7-ю баллами и ниже по шкале Чайлд-Пью). У двух пациентов с 8-ю и 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью было отмечено увеличение периода полувыведения, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе, розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий 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 генотипов SLCO1B1 c.521TT 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 липиднижающей 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 ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (более 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего развития ИБС).

Противопоказания

Для суточной дозы 5 мг, 10 мг и 20 мг:

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (поскольку препарат содержит лактозу);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз и любое повышение активности «печеночных» 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 прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие надежных методов контрацепции;
- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений.

Для суточной дозы 40 мг:

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз и любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
- наличие факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза (почечная недостаточность умеренной степени тяжести (КК менее 60 мл/мин), гипотиреоз, миопатия в анамнезе (включая наследственные формы), миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерный прием

алкоголя, состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный прием фибратов, применение у пациентов монголоидной расы);

- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие надежных методов контрацепции;
- применение у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

С осторожностью

Для суточной дозы 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 (статинов) или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемые судорожные припадки; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременный прием фибратов.

Для суточной дозы 40 мг

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза - 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; неконтролируемая эпилепсия.

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) с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. В настоящее время не рекомендуется применять розувастатин у детей до 18 лет.

Применение в период беременности и в период грудного вскармливания

Розувастатин противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Женщинам репродуктивного возраста следует применять надежные и адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина имеют большое значение для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных.

В случае подтверждения беременности в процессе терапии прием препарата следует немедленно прекратить.

Данные о выделении розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного вскармливания прием препарата следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь. В любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку не разжевывать, не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой.

До начала терапии пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую и продолжать соблюдать ее во время всего периода лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, учитывая современные общепринятые рекомендации по целевым концентрациям липидов.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать розувастатин, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальным содержанием холестерина и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости через 4 недели доза может быть увеличена (см. раздел «*Фармакодинамика*»).

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел «*Побочное действие*»), 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 приеме дозы в 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением врача (см. раздел «*Особые указания*»). 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 недель терапии и/или при повышении дозы препарата необходим контроль

показателей липидного обмена, при необходимости дозу следует скорректировать.

Пожилые пациенты

Не требуется коррекция дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) применение препарата противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг пациентам с умеренным нарушением функции почек при КК 30–60 мл/мин (см. раздел «*Особые указания*» и «*Фармакодинамика*»). Пациентам с умеренным нарушением функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел «*Противопоказания*»).

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 (см. раздел «*Особые указания*»). Следует учитывать данный факт при назначении препарата этой группе пациентов. При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. раздел «*Противопоказания*»).

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 ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза розувастатина составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы «*Фармакокинетика*», «*Особые указания*» и «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия*»).

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 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг (см. раздел «*Противопоказания*»).

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности с OATP1B1

и BCRP). При совместном применении розувастатина с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии, включая рабдомиолиз (см. разделы «*Особые указания*» и «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия*»). Следует ознакомиться с инструкциями по применению этих препаратов перед их назначением совместно с розувастатином. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии иди временного прекращения приема розувастатина. Если же совместное применение необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии розувастатином и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия*»).

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, в основном, дозозависимый характер,

Частота возникновения нежелательных эффектов представлена следующим образом:

часто (1/10 – 1/100 назначений); нечасто (1/100 – 1/1000 назначений); редко (1/1000 – 1/10 000 назначений), очень редко (< 1/10 000); частота неизвестна (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто – головная боль, головокружение; очень редко – периферическая нейропатия, потеря или снижение памяти; частота неизвестна – нарушение сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения.

Нарушения со стороны психики

Частота неизвестна – депрессия.

Нарушения со стороны пищеварительной системы

Часто – запор, тошнота, боль в животе; нечасто – рвота; редко – панкреатит; частота неизвестна – диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко – транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз у

незначительного числа пациентов; очень редко – гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы

Частота неизвестна – кашель, одышка.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко – реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Часто – сахарный диабет 2 типа.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозит), рабдомиолиз (у пациентов, получавших лечение в дозах > 20 мг в сутки); очень редко – артралгия, тендопатии, возможно с разрывом сухожилий; частота неизвестна – иммунноопосредованная некротизирующая миопатия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто – кожный зуд, кожная сыпь, крапивница; частота неизвестна – синдром Стивена-Джонсона.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто – протеинурия (с частотой более 3% у пациентов, получающих дозу 40 мг), уменьшающаяся в процессе терапии и не связанная с возникновением заболевания почек, инфекции мочевыводящих путей; очень редко – гематурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Очень редко – гинекомастия.

Влияние на показатели лабораторных и инструментальных исследований

Нечасто – преходящее дозозависимое повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы-КФК (при повышении более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы терапия должна быть временно приостановлена), повышение концентрации гликозилированного гемоглобина в плазме крови; частота неизвестна – нарушение функции щитовидной железы, повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы.

Прочие

Часто – астения; частота неизвестна – периферические отеки.

Применение некоторых статинов

Сообщалось о следующих побочных эффектах при применении некоторых статинов: эректильная дисфункция; единичные случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении; сахарный диабет 2 типа: частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак 5,6 – 6,9 ммоль/л,

индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м^2, гипертриглицеридемия, артериальная гипертония в анамнезе.

Передозировка

Специфического лечения при передозировке розувастатином не существует. В случае передозировки рекомендуется проводить симптоматическое лечение и поддерживающие функции жизненно важных органов и систем мероприятия. Следует контролировать функцию печени и активность КФК. Гемодиализ в данном случае, вероятно, малоэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия

Влияние применения других препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии.

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина увеличилась в 7 раз по сравнению со значениями, полученными у здоровых добровольцев (см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение препаратов не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)

Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием розувастатина с ингибиторами протеаз ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. В фармакокинетическом исследовании при одновременном приеме 20 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира / 100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев выявлено повышение в 2 раза $AUC_{(0-24)}$ и в 5 раз C_{max} розувастатина. Поэтому, одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ при лечении пациентов с ВИЧ не рекомендуется.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} и AUC розувастатина (см. раздел «*Особые указания*»). На основании данных исследования специфических взаимодействий не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, однако возможно фармакодинамическое

взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и никотиновая кислота в липидснижающих дозах (1 г или более в сутки) при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы увеличивали риск возникновения миопатии, возможно, в связи с тем, что они могут вызвать миопатию и при использовании в качестве монотерапии. Одновременный прием 40 мг розувастатина и фибратов противопоказан (см. раздел «Особые указания» и «Противопоказания»). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом и другими гиполипидемическими средствами в дозе более 1 г/сутки начальная доза препарата, содержащего розувастатин, не должна превышать 5 мг.

Эзетимиб

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг наблюдается увеличение AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией. Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за данного фармакодинамического взаимодействия.

Антациды

Одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия или магния гидроксид, может привести к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50 %. Это действие выражено слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучалась.

Эритромицин

Одновременный прием розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30%. Подобное взаимодействие может быть вызвано усилением моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина.

Изоферменты цитохрома Р450

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является достаточно слабым субстратом для этих ферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов цитохрома Р450. Не было выявлено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

Фузидовая кислота

Исследований не проводилось. Как и при приеме других статинов, были получен постмаркетинговые сообщения о случаях рабдомиолиза при совместном приеме

розувастатина и фузидовой кислоты. Необходимо пристально наблюдать за такими пациентами. При необходимости возможно временное прекращение приема розувастатина.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина

Дозу розувастатина следует корректировать, если в инструкции по применению препарата указано влияние на экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина 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 при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раз), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Влияние сопутствующей терапии на AUC розувастатина
(результаты опубликованных клинических исследований)

Режим сопутствующей терапии	**Режим приема розувастатина**	**Изменение AUC розувастатина**
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Атазанавир 300 мг / ритонавир 100 мг, 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Симепревир 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,8 раза
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 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг / ритонавир 100 мг, 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 г / ритонавир 200 мг, 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Фосампренавир 700 мг / ритонавир, 100 мг, 2 раза в 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 в сутки,	10 мг однократно	Без изменений

5 дней		
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К

Начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин) может привести к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Отмена розувастатина или снижение дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия

Одновременный прием розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и заместительной гормональной терапии отсутствуют, поэтому, нельзя исключать аналогичное действие при использовании данного сочетания. Однако такая комбинация препаратов широко использовалась в ходе проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные средства

Не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Особые указания

Почечные эффекты

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. Частота серьезных нарушений функции почек повышается при приеме 40 мг розувастатина. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

При применении розувастатина во всех дозах, и, в особенности при приеме доз выше 20 мг, выявлялась миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

Определение креатинфосфокиназы (КФК)

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 результатов. Если исходный уровень КФК существенно повышен (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы), через 5–7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторное измерение подтверждает исходный показатель КФК (в 5 раз выше по сравнению с верхней границей нормы).

До начала терапии

При назначении розувастатина, как и назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза (см. раздел «*С осторожностью*»), необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

Во время терапии

Следует проинформировать пациента о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов следует обязательно осуществлять контроль активности КФК. Лечение следует прекратить, если уровень КФК более чем в 5 раз превысил верхнюю границу нормы или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт, даже, если активность КФК увеличена не более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы. Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении розувастатина 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 иммуно-опосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови во время лечения или при прекращении приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами. Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при применении розувастатина и сопутствующей

терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы совместно с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липиднижающих дозах (более 1 г/сутки), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеаз ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение розувастатина и гемфиброзила. Должно быть тщательно оценено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина и фибратов или липиднижающих доз никотиновой кислотой. Противопоказан прием розувастатина в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы «*Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы лекарственного взаимодействия*» и «*Противопоказания*»).

Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы розувастатина необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости требуется коррекция дозы.

Печень

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, следует прекратить прием розувастатина или уменьшить дозу препарата.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основного заболевания должна проводиться до начала лечения розувастатином.

Особые популяции. Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований среди пациентов китайского и японского происхождения отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов - представителей европеоидной расы (см. раздел «*Способ применения и дозы*» и «*Фармакокинетика*»).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Одновременное применение розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия*»).

Лактоза

Не следует применять препарат у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы 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, сухой кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение веса и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

Повышение концентрации глюкозы в крови

Препараты класса статинов способны вызывать повышение концентрации глюкозы в крови. У некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета такие изменения могут приводить к его манифестации, что является показанием для назначения гипогликемической терапии. Однако снижение риска сосудистых заболеваний на фоне приема статинов превышает риск развития сахарного диабета, поэтому данный фактор не должен служить основанием для отмены лечения статинами. За пациентами группы риска (концентрация глюкозы в крови натощак 5,6 - 6,9 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м^2, триглицеридемия, артериальная гипертензия в анамнезе) следует установить врачебное наблюдение и регулярно проводить контроль биохимического параметров.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами и занятиях требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг.

По 7 таблеток в блистере из (ПВХ/Al/ПА) фольги/алюминиевой фольги. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

По 10 таблеток в блистере из (ПВХ/Al/ПА) фольги/алюминиевой фольги. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 ºС. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия.

Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India

Адрес места производства

Formulation Unit-II Sy.No. 42, 45 & 46, Bachupally Village, Qutubullapur Mandal, Ranga Reddy District, Telangana, India.

Сведения о рекламациях и нежелательных лекарственных реакциях направлять по адресу:

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1.

Тел: (495) 795-39-39

Факс: (495) 795-39-08

Директор Представительства Е.Ю. Пышакова