МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002946 - 160114
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РОЗИСТАРК®

Регистрационный номер:

Торговое название: РОЗИСТАРК®

Международное непатентованное название: розувастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество: розувастатин 10 мг, 20 мг или 40 мг в виде розувастатина кальция 10,4000 мг, 20,8000 мг или 41,6000 мг соответственно.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 89,6400 / 178,2800 / 229,6450 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 42,6850 / 85,3700 / 109,3550 мг, кросповидон – 6,0000 / 12,0000 / 16,0000 мг, магния стеарат – 1,2750 / 2,5500 / 3,4000 мг; *оболочка таблетки:* лактозы моногидрат – 1,8000 / 3,6000 / 4,8000 мг, гипромеллоза – 1,2600 / 2,5200 / 3,3600 мг, титана диоксид – 1,0778 / 2,1555 / 2,8740 мг, триацетин – 0,3600 / 0,7200 / 0,9600 мг, хинолин желтый – 0,0022 / 0,0045 / 0,0060 мг.

Описание

10 мг: Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-желтого до желтого цвета, с гравировкой «10» на одной стороне и «15» на другой стороне.

20 мг: Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-желтого до желтого цвета, с гравировкой «20» на одной стороне и «15» на другой стороне.

40 мг: Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-желтого до желтого цвета, с гравировкой «40» на одной стороне и «15» на другой стороне.

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 кофермент А в мевалоновую кислоту, который является предшественником 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 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), 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 через 4 недели лечения и поддерживается при дальнейшем регулярном приеме препарата.

Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без симптомов гипертриглицеридемии, вне зависимости от их расовой принадлежности, пола или возраста, а также при лечении пациентов с сахарным диабетом и наследственной формой семейной гиперхолестеринемии.

Розувататин эффективен у пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л). У 80 % таких пациентов, получавших 10 мг розувастатина, концентрация достигает целевых значений уровня ХС-ЛПНП, установленные Европейским сообществом по исследованию атеросклероза - менее 3 ммоль/л. У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеридемией, принимавших розувастатин в дозах от 20 до 80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля.

В результате титрования доз 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, соответствующее целевым нормам руководства Европейского сообщества по исследованию атеросклероза.

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 (более 1 г в сутки) в отношении содержания ХС-ЛПВП.

У пациентов с низким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10 %), 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; $p < 0,001$). Исследование проводилось у пациентов с низким риском ИБС, для которых доза 40 мг не является рекомендованной. Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Результаты проведенного исследования по применению 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 смерть 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. Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, был схож с профилем безопасности в группе плацебо.

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается через 5 ч 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 (примерно 10 %). Розувастатин является достаточно непрофильным субстратом для метаболизма изоферментами системы цитохрома P450. CYP2C9 является основным изоферментом, участвующем в метаболизме розувастатина, в то время как изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметилрозувастатин, который на 50 % менее активен, чем розувастатин, и лактоновые метаболиты, которые являются фармакологически неактивными. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное - его метаболитами.

Выведение

Примерно 90 % от принимаемой дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин), оставшаяся часть выводится почками. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 19 ч. 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 розувататина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Изменений фармакокинетических параметров при приеме препарата несколько раз в сутки не отмечается.

Возраст и пол

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры розувастатина.

Этнические группы

Сравнительные исследования фармакокинетики показали приблизительно двукратное увеличение среднего значения AUC (площадь под кривой «концентрация – время») и C_{max} (время достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови) у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению

с показателями у представителей европеоидной расы. У индусов было отмечено повышение среднего значения AUC и C_{max} примерно 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 умеренной степенью почечной недостаточности плазменная концентрация розувастатина или N-дисметилрозувастатина 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-дисметилрозувастатина в 9 раз выше по сравнению со здоровыми добровольцами. 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 с 7-ю баллами и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличение периода полувыведения розувастатина. Однако у 2-х пациентов с 8-ю и 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью было отмечено увеличение периода полувыведения примерно в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Показания к применению

- Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксону, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по Фредриксону) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.
- Гомозиготная форма наследственной гиперхолестеринемии в качестве дополнения к диете и другой липиднижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна.
- Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) 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.
- Снижение риска основных сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистой смерти, инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии и артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов с наличием факторов повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза (таких как, повышенная концентрация С-реактивного белка,

возраст, артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение и семейный анамнез раннего начала ИБС).

- 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 (≥ 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 таблеток 10 и 20 мг

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений;
- беременность и период грудного вскармливания;
- у женщин детородного возраста, не применяющих надежные средства контрацепции;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (поскольку препарат содержит лактозу).

Для таблеток 40 мг

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
- почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- гипотиреоз;

- личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
- одновременный прием фибратов;
- беременность и период грудного вскармливания;
- у женщин детородного возраста, не применяющих надежные средства контрацепции;
- пациентом монголоидной расы;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (поскольку препарат содержит лактозу).

С осторожностью

Для таблеток 10 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; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; возраст старше 70 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения; неконтролируемая эпилепсия; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременный прием фибратов.

Для таблеток 40 мг

Почечная недостаточность средней степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 70 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения; неконтролируемая эпилепсия.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные о применении препарата у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствуют.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

РОЗИСТАРК® 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 диагностирования 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, не разжевывать и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат можно применять в любое время суток независимо от приема пищи.

Перед началом лечения пациенту следует начать соблюдать диету с применением продуктов с низким содержанием холестерина, которая должна быть продолжена и 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.

При необходимости приема препарата в дозе 5 мг возможно применение препарата розувастатин в другой лекарственной форме или дозировке, например таблетки по 5 мг или таблетки по 10 мг с риской (таблетку в дозе 10 мг следует разделить на две части по риске).

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать уровень холестерина у каждого конкретного пациента и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, через 4 недели доза может быть увеличена.

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 формой гиперхолестеринемии и с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы в 20 мг не был достигнут желаемый результат терапии, и которые будут находиться под

наблюдением врача (см. раздел «Особые указания»). При назначении дозы 40 мг рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом. 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.

Дозу препарата следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. 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 препарата так, чтобы ожидаемая экспозиция к розувастатину не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» Таблицу 1).

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 формой почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин) применение препарата противопоказано. Препарат в дозе 40 мг противопоказан пациентам с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин). 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»).

Этнические группы

У пациентов монголоидной расы возможно повышение системной концентрации розувастатина. Следует учитывать данный факт при назначении препарата данным группам пациентов. При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты, предрасположенные к миопатии

При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с предрасположенностью к миопатии составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано.

Побочное действие

Побочные эффекты, связанные с приемом препарата Розистарк®, обычно умеренно выраженные и проходят самостоятельно. Частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Для обозначения частоты побочных эффектов используется следующая классификация: *часто* (> 1/100 и < 1/10), *нечасто* (> 1/1000 и < 1/100), *редко* (> 1/10000 и < 1/1000), *очень редко* (< 1/10000), неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Со стороны кожных покровов: нечасто: кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны пищеварительного тракта: часто: запор, тошнота, боль в животе; редко: панкреатит.

Со стороны центральной нервной системы: часто: головная боль, головокружение; очень редко: полинейропатия, потеря памяти.

Со стороны иммунной системы: редко: повышенная чувствительность, включая ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы: часто: сахарный диабет 2 типа.

Прочие: часто: астенический синдром; неуточненной частоты: периферические отеки.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто: миалгия; редко: миопатия (включая миозит), рабдомиолиз; неуточненной частоты: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Действия на скелетные мышцы, вызывающие миалгию, миопатию (включая миозит) и в редких случаях – рабдомиолиз с развитием или без развития острой почечной недостаточности, наблюдалось у пациентов, принимавших любую дозу розувастатина, в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг. Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) выявлено у пациентов, принимавших розувастатин, но в большинстве случаев эти проявления были незначительными, бессимптомными и временными. В случае повышение активности КФК более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы терапия должна быть приостановлена (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны мочевыделительной системы

При приеме розувастатина может наблюдаться протеинурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия или наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдаются менее чем у 1% пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3% пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг. Незначительное изменение количества белка в моче, выраженное в изменении от нулевого уровня или наличия следов до уровня +,

наблюдалось при приеме препарата в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась и самостоятельно проходила в процессе лечения. При анализе данных клинических исследований не выявлена причинная связь между протеинурией и острыми или прогрессирующими заболеваниями почек.

Со стороны печени

При применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев это повышение незначительно, бессимптомно и временно.

Лабораторные показатели

При применении розувастатина наблюдались следующие изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, биллирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.

Со стороны системы кроветворения: неуточненной частоты: тромбоцитопения.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: неуточненной частоты: гинекомастия.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция.

При длительном применении розувастатина сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких.

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 препаратами

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 (см. Таблицу 1 и разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина увеличилось в 7 раз по сравнению со значениями, полученными у здоровых добровольцев (см. раздел «Противопоказания»). Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз. Одновременное применение препаратов не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Антагонисты витамина К: как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно непрямые антикоагулянты (например, варфарин или другие кумариновые антикоагулянты) может привести к увеличению протромбинового времени (международного нормализованного отношения - МНО). Отмена розувастатина или снижение дозы может вызвать уменьшение МНО. В таких случаях следует проводить мониторинг МНО.

Эзетимиб: при одновременном применении розувастатина и эзетимиба не наблюдается изменения AUC или C_{max} обоих препаратов.

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 применении 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 липидснижающими средствами в дозе более 1 г/сутки начальная доза препарата Розистарк® не должна превышать 5 мг.

Ингибиторы протеазы ВИЧ: несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеазы 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.

Антациды: одновременный прием 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 может привести к уменьшению $AUC_{(0-t)}$ розувастатина на 20 % и C_{max} розувастатина – на 30 %. Подобное взаимодействие может быть вызвано усилением моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина.

Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия: одновременный прием розувастатина и пероральных контрацептивов может привести к увеличению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации следует учитывать при выборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и заместительной гормональной терапии отсутствуют, поэтому, нельзя исключать аналогичное действие при применении данного сочетания. Однако, такая комбинация препаратов широко использовалась в ходе проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Изоферменты цитохрома P450: результаты проведенных исследований in vitro и in vivo показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является достаточно слабым субстратом для этих изоферментов. Не было выявлено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). Современное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28 % (клинически значимо). Поэтому какое-либо взаимодействие лекарственных средств, связанное с метаболизмом цитохрома P450, не ожидается.

Другие лекарственные средства: не ожидается клинически значимого взаимодействия при одновременном применении розувастатина и дигоксина.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. Таблицу 1).

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию к розувастатину.

Режим сопутствующей терапии	**Режим приема розувастатина**	**Изменение AUC розувастатина**
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сут., 6 мес	10 мг 1 раз в сут., 10 дней	Увеличение в 7,1 раза

Атазанавир 300 мг/ ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Лопинавир 400 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней	20 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут., 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 7 дней	10 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ ритонавир 200 мг 2 раза в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сут.	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сут., 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней	10 мг 1 раз в сут., 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Фосампренавир 700 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 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 сут., 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сут., 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 сут., 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сут., 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%

Особые указания

Почечные эффекты

Протеинурия, преимущественно канальциевого происхождения, отмечалась у пациентов при приеме высоких доз розувастатина, в особенности 40 мг, которая в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не означает возникновения острого или прогрессирующего заболевания почек. Частота серьезных нарушений функции

почек повышается при приеме 40 мг розувастатина. У таких пациентов во время лечения препаратом Розистарк® рекомендуется контролировать показатели функции почек.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

При применении препарата Розистарка® во всех дозировках, и, в особенности при приеме препарата в дозе, превышающей 20 мг, выявилась миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз. В очень редких случаях возникал рабдомиолиз при одновременном приеме эзетимиба и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В этом случае нельзя исключить фармакологического воздействия препаратов, поэтому одновременно эти препараты следует применять с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). При приеме препарата Розистарк® в дозе 40 мг частота случаев возникновения рабдомиолиза увеличивается.

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 уровень КФК (в 5 раз выше по сравнению с верхней границей нормы).

До начала терапии

Розистарк®, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- почечная недостаточность;
- гипотиреоз (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»);
- собственный или семейный анамнез мышечных заболеваний (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»);
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»);
- злоупотребление алкоголем (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»);
- возраст старше 70 лет;
- состояния, сопровождающиеся увеличением концентрации препарата в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами») (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»);
- одновременный прием фибратов (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»).

У таких пациентов следует оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и осуществлять клиническое наблюдение на протяжении всего курса лечения.

Во время терапии

Рекомендуется проинформировать пациентов 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 активность КФК более чем в 5 раз превысила верхнюю границу нормы или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт, даже, если активность КФК в 5 раз меньше верхней границы нормы. Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розистарк® или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Регулярный 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 уровня 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 случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы совместно с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому, одновременный прием розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Должно быть тщательно оценено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки). Противопоказан одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Побочное действие»).

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

Не следует назначать препарат пациентам с острыми, тяжелыми заболеваниями, позволяющими предположить миопатию или с возможным развитием вторичной почечной недостаточности (например: сепсис, артериальная гипертензия, хирургическое вмешательство, травма, метаболический синдром, судороги, эндокринные нарушения, водно-электролитные нарушения (см. раздел «С осторожностью»).

Печень

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, Розистарк® следует с особой осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем или имеющим заболевания печени в анамнезе. 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 препарата Розистарк® или уменьшить дозу препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»). Частота выраженности нарушений функции печени, связанных, в основном, с повышением активности «печеночных» трансаминаз, повышается при приеме 40 мг препарата.

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

Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований выявлено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов китайского и японского происхождения 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 препаратами»).

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.

Сахарный диабет

Для пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л применение розувастатина приводит к повышенному риску развития сахарного диабета 2 типа.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Исследования по изучению влияния розувастатина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводились. На основании фармакодинамических свойств препарата можно предположить, что розувастатин не должен оказывать такого воздействии, однако, необходимо учитывать, что во время лечения может возникнуть головокружение.

Форма выпуска

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

По 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в ПА/Ал/ПВХ блистере; 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в ПА/Ал/ПВХ блистере; 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель

БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д., Республика Хорватия, 48000, г. Копривница, ул. Даница, 5.

Представительство компании БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д., Республика Хорватия в России

Москва, 119330, Ломоносовский просп., 38, кв. 71-72

Телефон: +7(495)933-72-13, факс: +7(495)933-72-15

Представитель фирмы



Н.В. Шмелькова