

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Розистарк®

Регистрационный номер: ЛП-002346

Торговое наименование: Розистарк®

Международное непатентованное наименование: розувастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: розувастатин кальция 10,40 / 20,80 / 41,60 мг (эквивалентно 10 мг, 20 мг или 40 мг розувастатина).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 89,6400 / 179,2800 / 229,6450 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 42,6850 / 85,3700 / 109,3550 мг, кросповидон тип А – 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 (E171) – 1,0778 / 2,1555 / 2,8740 мг, триацетин – 0,3600 / 0,7200 / 0,9600 мг, хинолиновый желтый (E104) – 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

Фармакодинамика

Механизм действия

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалоновую кислоту, которая является предшественником холестерина (ХС). Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез 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.

Фармакодинамическое действие

Розувастатин снижает повышенные концентрации холестерина-ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего ХС 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 приема препарата, 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.

Розувастатин 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, установленных Европейским сообществом по исследованию атеросклероза - менее 3 ммоль/л. У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах от 20 мг 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, соответствующая целевым нормам руководства Европейского сообщества по исследованию атеросклероза.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах 20 мг 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.

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 ($C_{\max}$) достигается через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %.

Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза ХС 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 Р450. CYP2C9 является основным изоферментом, участвующим 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 неизменном 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 розувастатина вовлечен мембранный переносчик ХС, 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 почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести плазменная концентрация розувастатина или N-дисметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (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.

Генетический полиморфизм

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе препарат Розистарк®, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующих в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

Показания к применению

- Первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.
- Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна.
- Гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете.
- Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП.
- Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, 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

- гиперчувствительность к розувастатину или любому из вспомогательных веществ 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;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений;
- беременность и период грудного вскармливания;

- отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом;
- повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в крови более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы;
- совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеаз;
- возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения розувастатина в данной возрастной группе);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (в состав препарата входит лактоза).

Для таблеток 40 мг

- гиперчувствительность к розувастатину или любому из вспомогательных веществ 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;
- почечная недостаточность тяжелой степени и 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;
- отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом;
- повышение концентрации КФК в крови более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы;
- совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеаз;
- пациентам монголоидной расы;

- возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения розувастатина в данной возрастной группе);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (в состав препарата входит лактоза).

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; неконтролируемые судорожные приступы; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременный прием фибратов; одновременное применение с колхицином и эзетимибом.

Для таблеток 40 мг

Почечная недостаточность легкой 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; неконтролируемые судорожные приступы; одновременное применение с колхицином и эзетимибом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Розистарк® противопоказан в период беременности и грудного вскармливания.

Женщинам репродуктивного возраста следует применять надежные и адекватные методы контрацепции.

Поскольку ХС и другие продукты биосинтеза ХС необходимы 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.

Розувастатин проникает в молоко крыс, данных о проникновении розувастатина в грудное молоко человека нет, поэтому в период грудного вскармливания прием препарата следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, не разжевывая и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат можно применять в любое время суток независимо от приема пищи.

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

Для обеспечения указанных ниже режимов дозирования при необходимости применения розувастатина в дозе 5 мг следует назначать препараты розувастатина других производителей в лекарственной форме «таблетки, 5 мг» или «таблетки, 10 мг» с риской (в связи с отсутствием риской у таблеток препарата Розистарк® в дозировке 10 мг).

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 ХС у каждого конкретного пациента и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также оценить потенциальный риск развития нежелательных реакций (НР). В случае необходимости, через 4 недели доза может быть увеличена.

В связи с возможным развитием НР 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 препаратами, увеличивающими AUC розувастатина. Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с препаратом Розистарк®. Если ожидается увеличение AUC розувастатина 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 AUC розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» 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 почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) применение препарата противопоказано. Препарат в дозе 40 мг противопоказан пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин). Пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести 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»).

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение AUC розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов - носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Розистарк® составляет 20 мг 1 раз в сутки (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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.

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками, в частности с OATP1B1 и BCRP. При совместном применении препарата Розистарк® 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»). Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с препаратом Розистарк®. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Розистарк®. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Розистарк® и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

НР, связанные с приемом препарата Розистарк®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Частота возникновения НР носит, в основном, дозозависимый характер, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Для обозначения частоты НР используется следующая классификация: *часто* ($> 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($> 1/1000$ и $< 1/100$), *редко* ($> 1/10000$ и $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$), частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Ниже представлены НР, полученные как в ходе клинических исследований розувастатина, так и в пострегистрационный период.

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 нервной системы: часто: головная боль, головокружение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто: запор, тошнота, боль в животе; редко: панкреатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто: кожный зуд, кожная сыпь, крапивница.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто: астенический синдром.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто: миалгия; редко: миопатия (включая миозит), рабдомиолиз.

При применении розувастатина во всех дозировках и, в особенности, при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих нарушениях со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия, миопатия (включая миозит), в редких случаях – рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее. Дозозависимое повышение активности КФК наблюдалось у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) терапия должна быть приостановлена (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

При приеме розувастатина может наблюдаться протеинурия. Изменение количества белка в моче (от отсутствия или наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдается 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 уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

Лабораторные и инструментальные данные

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

Пострегистрационное применение

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частота неизвестна: диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко: желтуха, гепатит; редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: редко: волчаночноподобный синдром, разрыв мышц; очень редко: артралгия; частота неизвестна: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень редко: потеря или снижение памяти; частота неизвестна: периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна: кашель, одышка, интерстициальное заболевание легких (особенно при длительном применении).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко: гематурия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна: гинекомастия, сексуальная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: частота неизвестна: периферические отеки.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих НР: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения; гипергликемия, повышение концентрации гликированного гемоглобина.

Передозировка

При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются.

Специфического лечения при передозировке розувастатином не существует. В случае передозировки рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Следует контролировать функцию печени и активность КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 (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. Препарат Розистарк® противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение препаратов не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы ВИЧ: несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению AUC 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 применении в качестве монотерапии. Одновременный прием 40 мг розувастатина и фибратов противопоказан (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом и другими липидснижающими средствами начальная доза препарата Розистарк® не должна превышать 5 мг.

Эзетимиб: одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. Таблицу 1). Нельзя исключить риска возникновения НР из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом.

Антациды: одновременный прием розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия или магния гидроксид, может привести к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50 %. Данный эффект выражен 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 розувастатина на 20 % и $C_{\max}$ розувастатина – на 30 %. Подобное взаимодействие может быть вызвано усилением моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина.

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). Поэтому какое-либо взаимодействие лекарственных средств, связанное с метаболизмом цитохрома P450, не ожидается.

Фузидовая кислота: исследование взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводилось. Риск развития миопатии и рабдомиолиза может возрастать при одновременном применении фузидовой кислоты и статинов. Механизм данного взаимодействия (фармакокинетического или фармакодинамического) неизвестен. Имеются сообщения о случаях развития рабдомиолиза, в том числе с летальным исходом, при применении таких комбинаций. При необходимости применения фузидовой кислоты терапию розувастатином необходимо прекратить на время применения фузидовой кислоты (см. раздел «Особые указания»).

Колхицин: случаи миопатии, включая рабдомиолиз, были зарегистрированы при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая розувастатин, и колхицина.

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина K: как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих

одновременно антагонисты витамина К (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.

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.

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).

Дозу препарата Розистарк® следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными препаратами, увеличивающими AUC розувастатина. Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с препаратом Розистарк®. Если ожидается увеличение AUC розувастатина в 2 раза и более, начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг 1 раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розистарк® так, чтобы ожидаемая AUC розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Розистарк® при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение AUC розувастатина в 1,9 раза), с ритонавиром / атазанавиром – 10 мг (увеличение AUC розувастатина в 3,1 раза).

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на AUC розувастатина (данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований

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

Регорафениб 160 мг 1 раз в сут., 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Симепревир 150 мг 1 раз в сут., 7 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,8 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сут.	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/ Паритапревир 150 мг/ Ритонавир 100 мг 1 раз в сут./ Дасабувир 400 мг 2 раза в сут., 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Гразопревир 200 мг/ Элбасвир 50 мг 1 раз в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/ Пибрентасвир 120 мг 1 раз в сут., 7 дней	5 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 2,2 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
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 ч	20 мг однократно	Увеличение в 2 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

Влияние на функцию почек

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек. У пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Влияние на скелетно-мышечную и соединительную ткань

При применении препарата Розистарк® во всех дозировках, и, в особенности при приеме препарата в дозе, превышающей 20 мг, сообщалось о миалгии, миопатии и, в редких случаях, рабдомиолизе.

Определение активности 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 исходная активность КФК существенно повышена (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 исходную активность КФК (в 5 раз выше по сравнению с верхней границей нормы).

До начала терапии

Препарат Розистарк®, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза (см. раздел «С осторожностью»). Следует оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и осуществлять клиническое наблюдение на протяжении всего курса лечения.

Во время терапии

Следует 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 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 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 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 случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы совместно с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), азольные противогрибковые препараты, ингибиторы протеазы ВИЧ 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 средствами» и «Противопоказания»).

Розувастатин не следует назначать одновременно с системной терапией фузидовой кислотой и, по крайней мере, в течение 7 дней после прекращения терапии данным

препаратом. Если в период лечения розувастатином необходимо назначение фузидовой кислоты, розувастатин следует отменить на период ее применения. Имеются сообщения о случаях развития рабдомиолиза, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших одновременно терапию розувастатином и фузидовой кислотой. Пациентов следует проинформировать о необходимости немедленно обратиться к врачу при возникновении таких симптомов, как мышечная слабость, боль или повышение чувствительности в мышцах. Терапия статинами может быть снова начата не ранее, чем через 7 дней после отмены фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда необходимо применение фузидовой кислоты в течение длительного времени, необходим тщательный контроль состояния пациента.

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

Влияние на функцию печени

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, препарат Розистарк® следует с особой осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем или имеющим заболевания печени в анамнезе. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала приема препарата и через 3 месяца после начала приема препарата. 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»). 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 средствами»).

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 2-го типа

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 к управлению транспортными средствами и механизмами

Исследования по изучению влияния розувастатина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводились. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами или выполнении работы, связанной с повышенной концентрацией внимания и быстротой психомоторных реакций (во время терапии розувастатином может возникнуть головокружение).

Форма выпуска

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

10 мг: По 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в оПА/Ал/ПВХ//Ал блистере; 1, 2, 4 или 5 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

20 мг и 40 мг: По 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в оПА/Ал/ПВХ//Ал блистере; 2, 4, 8 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

10 мг, 20 мг и 40 мг: По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в оПА/Ал/ПВХ//Ал блистере; 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель

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

Организация, принимающая претензии потребителей: Представительство компании

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

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

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

Представитель фирмы



Селезнева Д.С.