

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
РОЗУВАСТАТИН-ЛекТ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Розувастатин-ЛекТ

Международное непатентованное наименование: Розувастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:

Действующее вещество: розувастатин кальций 10,4 мг, в пересчете на розувастатин 10 мг;

Вспомогательные вещества: лактоза безводная – 76,1 мг, целлюлоза микрокристаллическая МКЦ 102 – 58,6 мг, кроскармеллоза натрия – 3,5 мг, кальция стеарат – 0,7 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,7 мг.

Состав пленочной оболочки: OPADRY II белый (85F48105) (поливиниловый спирт, макрогол-3350, тальк, титана диоксид) – 5,0 мг.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 20 мг содержит:

Действующее вещество: розувастатин кальций 20,8 мг, в пересчете на розувастатин 20 мг;

Вспомогательные вещества: лактоза безводная – 152,2 мг, целлюлоза микрокристаллическая МКЦ 102 – 117,2 мг, кроскармеллоза натрия – 7 мг, кальция стеарат – 1,4 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,4 мг.

Состав пленочной оболочки: OPADRY II белый (85F48105) (поливиниловый спирт, макрогол-3350, тальк, титана диоксид) – 10,0 мг.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит:

Действующее вещество: розувастатин кальций 41,6 мг, в пересчете на розувастатин 40 мг;

Вспомогательные вещества: лактоза безводная – 304,4 мг, целлюлоза микрокристаллическая МКЦ 102 – 234,4 мг, кроскармеллоза натрия – 14 мг, кальция стеарат – 2,8 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,8 мг.

Состав пленочной оболочки: OPADRY II белый (85F48105) (поливиниловый спирт, макрогол-3350, тальк, титана диоксид) – 20,0 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемическое средство – ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор.

Код АТХ С10АА07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалоновую кислоту, предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (ХС) и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Розувастатин увеличивает число рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени, 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.

Розувастатин снижает повышенные концентрации ХС-ЛПНП, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина – липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), холестерина – нелипопротеинов высокой плотности (ХС-нелПВП), ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-I), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий холестерин/ХС-ЛПВП и ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-I.

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

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией, с гипертриглицеридемией или без нее, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом (в отношении концентрации ТГ) и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (в отношении концентрации ХС-ЛПВП, однако возможность таких сочетаний должна оцениваться лечащим врачом с учетом возможных рисков (см. раздел «Особые указания»)).

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение

Максимальная концентрация ($C_{\max}$) розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %.

Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм

Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП.

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %), является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4, 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 не активны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Выведение

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 19 часов. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы розувастатина. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность

Системное воздействие розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Возраст и пол

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

Этнические группы

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация-время») и $C_{\max}$ розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидами; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и $C_{\max}$ в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европеоидов и представителей негроидной расы.

Почечная недостаточность

У пациентов с легкой и средней степенью почечной недостаточности величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина 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-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 с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличение $T_{1/2}$ розувастатина. У двух пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе 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 AUC розувастатина 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 ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

Противопоказания

Для препарата Розувастатин-ЛекТ в суточной дозе 10 мг и 20 мг:

- Гиперчувствительность к розувастатину или к любому из вспомогательных веществ.
- Детский возраст до 18 лет.
- Заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в плазме 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 адекватных методов контрацепции.
- Пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений.

Для препарата Розувастатин-ЛекТ в суточной дозе 40 мг:

- Гиперчувствительность к розувастатину или к любому из вспомогательных веществ.
- Детский возраст до 18 лет.
- Одновременный прием циклоспорина.

- У женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции.
- Заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в плазме крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы).
- Пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно:
 - почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);
 - гипотиреоз;
 - личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
 - миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
 - чрезмерное употребление алкоголя;
 - состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
 - одновременный прием фибратов;
 - пациентам монголоидной расы.

С осторожностью

Для препарата Розувастатин-ЛекТ в суточной дозе 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 использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- возраст старше 65 лет;
- состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина;
- расовая принадлежность (пациенты монголоидной расы);
- одновременное назначение с фибратами (см. раздел «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- заболевания печени в анамнезе;
- сепсис;
- артериальная гипотензия;
- обширные хирургические вмешательства;
- травмы;
- тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Для препарата Розувастатин-ЛекТ в суточной дозе 40 мг:

- почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин);
- возраст старше 65 лет;
- заболевания печени в анамнезе;
- сепсис;
- артериальная гипотензия;
- обширные хирургические вмешательства;
- травмы;
- тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные или опыт применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствуют (см. раздел «Фармакодинамика»)).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Розувастатин-ЛекТ противопоказан при беременности. Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции. Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина, важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных.

В случае возникновения беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Период грудного вскармливания

Препарат Розувастатин-ЛекТ противопоказан в период грудного вскармливания. Данные в отношении проникновения розувастатина в грудное молоко отсутствуют, поэтому в период грудного вскармливания прием препарата необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, не разжевывая и не измельчая таблетку, проглотить целиком, запивая водой. Препарат можно принимать в любое время суток независимо от приема пищи.

До начала терапии препаратом Розувастатин-ЛекТ пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым концентрациям липидов.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 мг или 10 мг препарата Розувастатин-ЛекТ 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией холестерина в плазме крови и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, через 4 недели врач может увеличить дозу (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 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 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением специалиста (см. раздел «Особые указания»). Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат Розувастатин-ЛекТ 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 проводится коррекция дозы).

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 КК 30–60 мл/мин рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг, противопоказано применение препарата в дозе 40 мг (см. раздел «Особые указания» и «Фармакодинамика»).

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Розувастатин-ЛекТ противопоказано.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

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 Розувастатин-ЛекТ данным группам пациентов. При назначении препарата в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. раздел «Противопоказания»).

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции 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 Розувастатин-ЛекТ составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты, предрасположенные к миопатии

Противопоказано назначение препарата Розувастатин-ЛекТ 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 «С осторожностью»).

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При совместном применении препарата Розувастатин-ЛекТ с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может возрасти риск развития 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 Розувастатин-ЛекТ. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Розувастатин-ЛекТ. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска

сопутствующей терапии препаратом Розувастатин-ЛекТ и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения нежелательных реакций (НР) носит, в основном, дозозависимый характер.

Классификация частоты развития НР согласна рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек.

Эндокринные нарушения

Часто: сахарный диабет.

Частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Психические расстройства

Частота неизвестна: депрессия.

Нарушение со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение.

Очень редко: полинейропатия, потеря памяти.

Частота неизвестна: периферическая нейропатия, нарушение сна (включая бессонницу и ночные кошмары), миастения гравис.

Нарушение со стороны органа зрения

Частота неизвестна: глазная миастения

Нарушение со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна: кашель, одышка.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: запор, тошнота, боль в животе.

Редко: панкреатит.

Частота неизвестна: диарея.

Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Очень редко: желтуха, гепатит.

Как и в случае других ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы, у небольшого числа пациентов, применявших розувастатин, наблюдалось дозозависимое повышение активности трансаминаз, при этом большинство случаев были незначительными, бессимптомными и кратковременными.

Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожный зуд, кожная сыпь, крапивница.

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Нарушение со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: миалгия.

Редко: миопатия (включая миозит), рабдомиолиз, волчаночноподобный синдром, разрыв мышцы.

Очень редко: артралгия.

Частота неизвестно: тендинопатии, иногда осложненные разрывом сухожилия, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

При применении розувастатина во всех дозах и, в особенности, при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих эффектах в отношении скелетной мускулатуры: миалгия, миопатия (включая миозит), в редких случаях – рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее.

Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) наблюдалось у 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 прекращена (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: гематурия.

У пациентов, получавших розувастатин, анализ мочи с помощью тест-полоски выявил наличие протеинурии преимущественно канальцевого типа. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или более) наблюдались когда-либо во время лечения менее чем у 1 % пациентов, получавших 10–20 мг розувастатина, и приблизительно у 3 % пациентов, получавших 40 мг розувастатина. Небольшое увеличение частоты изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до +) отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает спонтанно на фоне продолжающейся терапии. Обзор

результатов клинических исследований и постмаркетингового опыта применения к настоящему моменту не выявил причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

У пациентов, получавших розувастатин, наблюдалась гематурия, и результаты клинических исследований показывают, что данное явление возникает редко.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Очень редко: гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: астения.

Частота неизвестна: отек.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих нежелательных явлениях: сексуальная дисфункция.

Сообщалось об исключительно редких случаях интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении препарата (см. раздел «Особые указания»).

Частота сообщений о случаях рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и серьезных нарушений со стороны печени (преимущественно связанных с повышением активности «печеночных» трансаминаз) была выше на фоне приема дозы 40 мг.

Передозировка

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

Симптомы

Симптомы представляют собой эффекты, усиленные и подобные тем, которые описаны в разделе «Побочное действие». Характерных именно для розувастатина симптомов не наблюдается.

Лечение

Специфического лечения или специфического антидота при передозировке розувастатином не существует. Рекомендуется своевременное промывание желудка и симптоматическое лечение, необходим контроль функции печени и уровня КФК, а также мероприятия, направленные на поддержания функций жизненно важных органов и систем. 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 и разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев. Розувастатин не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Препарат Розувастатин-ЛекТ противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ): несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием с ингибитором протеазы может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. таблицу). Например, в фармакокинетическом исследовании одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило примерно к трехкратному и семикратному увеличению AUC и $C_{\max}$ розувастатина, соответственно.

Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательной оценки возможности коррекции дозы розувастатина на основании ожидаемого увеличения уровня экспозиции розувастатина (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания», таблицу).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза $C_{\max}$ в плазме крови и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (более 1 г/сутки) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при применении в качестве монотерапии (см. раздел «Особые указания»). При одновременном приеме препарата Розувастатин-ЛекТ с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг, прием в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Эзетимиб: одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу). Нельзя исключить увеличение риска возникновения нежелательных реакций из-за фармакодинамического взаимодействия между препаратом Розувастатин-ЛекТ и эзетимибом.

Антациды: одновременное применение розувастатина и антацида в форме суспензии, содержащей магния и алюминия гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин: одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20 % и $C_{\max}$ розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Изоферменты системы цитохрома P450: результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов системы цитохрома P450. Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

Фузидовая кислота: исследований по изучению взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводилось. Как и при приеме других статинов, были получены постмаркетинговые сообщения о случаях рабдомиолиза при совместном приеме розувастатина и фузидовой кислоты. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами.

При необходимости, возможно временное прекращение приема препарата Розувастатин-ЛекТ.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина

Дозу препарата Розувастатин-ЛекТ следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими AUC розувастатина. Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с препаратом Розувастатин-ЛекТ. Если ожидается увеличение AUC в 2 раза и более, начальная доза препарата Розувастатин-ЛекТ должна

составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розувастатин-ЛекТ 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 Розувастатин-ЛекТ при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение AUC в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение AUC в 3,1 раза).

Таблица. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию к розувастатину (AUC, данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований

Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина ¹
Увеличение AUC розувастатина в 2 и более раза		
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг–100 мг–100 мг) + воксилапревир 100 мг 1 раз в сутки, 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,4 раза
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг 2 раза в сутки, 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 раза
Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ ритонавир 100 мг/дасабувир 400 мг 2 раза в сутки	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Терифлуномид	Нет данных	Увеличение в 2,5 раза
Гразопревир 200 мг/ элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	5мг однократно	Увеличение в 2,2 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
Капматиниб 400мг 2 раза в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза),	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза

затем 75 мг через 24 часа		
Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сутки	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза		
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 5 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 мг/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 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза ²
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза ²
Снижение AUC розувастатина		
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

¹Данные, представленные в виде кратного изменения AUC, являются отношением значения этого показателя на фоне сопутствующей терапии к значению показателя при монотерапии розувастатином. Данные, представленные в виде %, являются разницей в % между показателем AUC на фоне сопутствующей терапии и значением показателя при монотерапии розувастатином.

² Было проведено несколько исследований лекарственного взаимодействия разных доз розувастатина. В таблице указаны наиболее значимые соотношения.

Следующие лекарственные препараты и их комбинации не оказывали клинически значимого эффекта на экспозицию розувастатина при их совместном применении: алеглитазар 0,3 мг, 7 дней; фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней; флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней; фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней; кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней; рифампицин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней; силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней.

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К: начало терапии препаратом Розувастатин-ЛекТ или увеличение его дозы у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению Международного

Нормализованного Отношения (МНО). Отмена препарата Розувастатин-ЛекТ или снижение дозы препарата может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия: одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и заместительной гормональной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичный эффект и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко применялась женщинами во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные средства: не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Особые указания

Влияние на почки

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

Влияние на опорно-двигательный аппарат

При применении розувастатина во всех дозах, особенно в дозах препарата более 20 мг, сообщалось о следующих эффектах на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

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 полученных результатов. В случае если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше, чем верхняя граница нормы), через 5–7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (выше более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы).

До начала терапии

При назначении препарата Розувастатин-ЛекТ, также как и при назначении других

ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. Необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

Во время терапии

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно повышена (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК 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 Розувастатин-ЛекТ или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом.

Рутинный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен. Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в плазме 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 приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное назначение препарата Розувастатин-ЛекТ и гемфиброзила. Следует тщательно взвесить соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата Розувастатин-ЛекТ и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием препарата Розувастатин-ЛекТ в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»,

«Противопоказания»). Через 2–4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розувастатин-ЛекТ 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. Прием препарата Розувастатин-ЛекТ следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови в 3 раза и более превышает верхнюю границу нормы.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом Розувастин-ЛекТ.

Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований среди китайских и японских пациентов отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов европеоидной расы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Не рекомендуется совместное применение препарата Розувастатин-ЛекТ с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких, следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет 2 типа

У пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатином ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа.

Зрение

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие *de novo* или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению. В случае возникновения или утяжеления симптомов миастении прием препарата Розувастатин-ЛекТ следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМК-КоА-редуктазы.

Вспомогательные вещества

Препарат Розувастатин-ЛекТ содержит лактозу безводную. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, не следует принимать этот препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Розувастатин-ЛекТ на способность управлять транспортными средствами и использовать механизмы. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или при выполнении работы, требующей повышенной концентрацией внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

Форма выпуска

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

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 3, 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного или хром-эрзац.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Организация, принимающая претензии от потребителей

Открытое акционерное общество «Тюменский химико-фармацевтический завод»

(ОАО «ТХФЗ»), Россия

625005, Тюменская обл., г. Тюмень, ул. Береговая, д. 24

Телефон/факс: (3452) 22-52-86

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Патент-Фарм», Россия

199106, г. Санкт-Петербург, пр-кт Большой В.О, д. 75, литер Б, пом. 208,

Телефон/факс: (812) 380-14-14