МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002736 - 281114
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Рустор

Регистрационный номер

Торговое название

Рустор

Международное непатентованное название

Розувастатин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

действующее вещество: розувастатин кальция 5,315 мг/10,63 мг/21,26 мг/42,52 мг (в пересчете на розувастатин 5 мг/10 мг/20 мг/40 мг);

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат 16,3 мг/14,0 мг/28,0 мг/ 56,0 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 2,385 мг/2,2 мг/4,4 мг/8,8 мг, кросповидон 3,5 мг/3,5 мг/7,0 мг/14,0 мг, лактозы моногидрат 59,0 мг/56,17 мг/112,34 мг/224,68 мг, целлюлоза микрокристаллическая 12,5 мг/12,5 мг/25,0 мг/50,0 мг, магния стеарат 1,0 мг/1,0 мг/2,0 мг/4,0 мг;

вспомогательные вещества для оболочки: Опадрай II [спирт поливиниловый 1,2 мг/1,2 мг/2,4 мг/4,8 мг, макрогол 0,606 мг/0,606 мг/1,212 мг/2,424 мг, тальк 0,444 мг/0,444 мг/0,888 мг/1,776 мг, титана диоксид 0,702 мг/0,702 мг/1,404 мг/2,808 мг, алюминиевый лак на основе красителя очаровательного красного 0,017 мг/0,017 мг/0,034 мг/0,068 мг, алюминиевый лак на основе красителя азорубина

0,014 мг/ 0,014 мг/ 0,028 мг/0,056 мг, алюминиевый лак на основе красителя солнечный закат желтый 0,017 мг/0,017 мг/0,034 мг/0,068 мг].

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклой формы (дозировки 5 мг и 20 мг) или двояковыпуклые, продолговатой формы со скругленными концами, с риской (дозировки 10 мг и 40 мг). На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор

Код АТХ: C10AA07

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 "печеночных" рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

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

Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии, вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в том числе, у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией. У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема розувастатина в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получающих розувастатин в дозе 20-80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля (исследование с участием 435 пациентов). После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии), отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53%. У 33% пациентов достигается концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих розувастатин в дозе 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, получавших 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 триглицеридов и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении содержания ХС-ЛПВП (см. также раздел «Особые указания»).

В клиническом исследовании с участием 984 пациентов в возрасте 45 – 70 лет с низким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10%), 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) изучалось влияние розувастатина на толщину комплекса «интима-медиа». Пациенты получали розувастатин в дозе 40 мг/сутки либо плацебо в течение 2 лет. Терапия розувастатином значительно замедляла скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием на –0,0145 мм/год [95 % доверительный интервал от –0,0196 до – 0,0093; $p < 0,001$]. По сравнению с исходными значениями в группе розувастатина было отмечено уменьшение максимального значения ТКИМ на 0,0014 мм/год (0,12%/год (недостоверное различие)) по сравнению с увеличением этого показателя на 0,0131 мм/год (1,12%/год ($p<0,001$)) в группе плацебо. До настоящего времени прямой зависимости между уменьшением ТКИМ и снижением риска сердечно-сосудистых событий продемонстрировано не было. Данное исследование проводилось у пациентов с низким

риском ишемической болезни сердца (ИБС), для которых доза розувастатина 40 мг не является рекомендованной. Доза розувастатина 40 мг должна назначаться пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Результаты другого клинического исследования у 17802 пациентов показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений (252 в группе плацебо по сравнению с 142 в группе розувастатина) ($p < 0,001$) со снижением относительного риска на 44%. Эффективность терапии была отмечена через 6 первых месяцев применения розувастатина. Отмечено статистически значимое снижение на 48 % комбинированного критерия, включавшего смертность от сердечно-сосудистых причин, инсульт и инфаркт миокарда (соотношение рисков: 0,52, 95%, доверительный интервал 0,40-0,68, $p<0,001$), уменьшение на 54% возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда (соотношение рисков: 0,46, 95%, доверительный интервал 0,30-0,70) и на 48% - фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20% в группе розувастатина (соотношение рисков: 0,80, 95%, доверительный интервал 0,67-0,97, $p=0,02$). Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, был, в целом, схож с профилем безопасности в группе плацебо.

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение. Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч 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 подвергается ограниченному метаболизму (около 10%) в печени. Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма изоферментами системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметилрозувастатин примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Выведение. Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через

кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный период полувыведения ($T_{½}$) розувастатина составляет примерно 19 ч. $T_{½}$ не изменяется при увеличении дозы препарата. 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. Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

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

Этнические группы. Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация-время») и C_{max} (максимальной концентрации в плазме крови) розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европейцами. У индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европейцев и представителей негроидной расы.

Почечная недостаточность. У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с 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 на гемодиализе была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность. У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличение $T_{½}$ розувастатина у пациентов с 7-ю баллами и ниже по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с 8-ю и 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{½}$, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), в том числе, розувастатин, связываются с транспортными белками OAT31B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину в 1,6

и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

Показания к применению

- Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.
- Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей 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.
- 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 начала ИБС).

Противопоказания

Для препарата Рустор в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг:

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (так как препарат содержит лактозу);
- возраст до 18 лет;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);
- тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный приём циклоспорина;

- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции;

- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений;

Для препарата Рустор в суточной дозе 40 мг:

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;

- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;

- возраст до 18 лет;

- одновременный приём циклоспорина;

- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции;

- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);

- пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно:

- почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);

- гипотиреоз;

- личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;

- миотоксичность на фоне приёма других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;

- чрезмерное употребление алкоголя;

- состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;

- одновременный приём фибратов;

- пациентам монголоидной расы.

С осторожностью

Для препарата Рустор в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при 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 (монголоидная раса); одновременное назначение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Для препарата Рустор в суточной дозе 40 мг: почечная недостаточность слабой 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 розувастатина у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует (см. разделы «Фармакодинамика» и «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Рустор 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 розувастатина при беременности.

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

Период грудного вскармливания

Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного вскармливания его применение противопоказано. При необходимости применения препарата в период лактации, кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, не разжевывать и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат может назначаться в любое время суток независимо от приема пищи.

До начала терапии 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 Рустор 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальным концентрацией холестерина и принимать во

внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, доза может быть увеличена до большей через 4 недели.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приёме дозы 40 мг, по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел "Побочное действие"), увеличение дозы до 40 мг, после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4-х недель терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приёме дозы 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением врача. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. После 2-4-х недель терапии и/или при повышении дозы препарата Рустор необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Пациенты пожилого возраста. Не требуется коррекции дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин.) применение препарата Рустор противопоказано. Противопоказано применение розувастатина в дозе 40 мг пациентам с умеренными нарушениями функции почек (КК 30-60 мл/мин.). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Препарат Рустор противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе.

Этнические группы. При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди японцев и китайцев. Следует учитывать данный факт при назначении препарата Рустор данным группам пациентов. При назначении доз 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.

Генетический полиморфизм. У носителей SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c. 421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину 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 Рустор составляет 20 мг 1 раз в сутки.

Пациенты, предрасположенные к миопатии. Противопоказано применение препарата Рустор в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. раздел "Противопоказания"). При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг.

Сопутствующая терапия. Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OAT31B1 и BCRP). При одновременном применении препарата Рустор с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы ВИЧ протеаз, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии, включая рабдомиолиз (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения применения препарата Рустор. Если же применение вышеназванных препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Рустор и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».)

Побочное действие

Побочные эффекты, наблюдаемые при применении розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения нежелательных реакций носит, в основном, дозозависимый характер.

Частота развития нежелательных реакций представлена следующим образом: очень часто (≥1/10 случаев), часто (≥1/100 и <1/10 случаев), нечасто (≥1/1000 и <1/100 случаев), редко (≥1/10000 и <1/1000 случаев) и очень редко (<1/10000 случаев, включая отдельные сообщения). Нежелательные реакции, частоту развития которых не представляется возможным оценить по доступным данным, имеют обозначение «частота неизвестна».

Со стороны иммунной системы: редко - реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

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

Со стороны центральной нервной системы: часто - головная боль, головокружение.

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

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - кожный зуд, сыпь, крапивница.

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

При применении розувастатина во всех дозах, особенно в дозах, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия (включая миозит), в редких случаях - рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее.

Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) наблюдается у незначительного 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.

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

У пациентов, получавших розувастатин, может выявляться протеинурия; изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1% пациентов, получающих розувастатин в дозе 10-20 мг, и у приблизительно 3% пациентов, получающих розувастатин в дозе 40 мг. Незначительное изменение количества белка в моче отмечалось при приеме в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз (у незначительного числа пациентов; в большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно).

Лабораторные показатели: частота неизвестна - повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.

Прочие: часто - астенический синдром.

В постмаркетинговом периоде *сообщалось о следующих нежелательных реакциях при применении розувастатина:*

Со стороны пищеварительного тракта: редко - повышение активности «печеночных» трансаминаз; очень редко - желтуха, гепатит; частота неизвестна - диарея.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень редко - артралгия; частота неизвестна - иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Со стороны центральной нервной системы: очень редко - полинейропатия, потеря памяти.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна - кашель, одышка.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко - гематурия.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: частота неизвестна - синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна - гинекомастия.

Со стороны системы кроветворения: частота неизвестна – тромбоцитопения.

Прочие: частота неизвестна - периферические отеки.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих нежелательных реакциях: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов (см. раздел «Особые указания»).

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу***.

Передозировка

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

Специфического лечения при передозировке розувастатином не существует. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и активности КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Ингибиторы транспортных белков. Розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATЗ1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии.

Циклоспорин. При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев. Одновременное применение приводит к повышению концентрации

розувастатина в плазме крови в 11 раз. Розувастатин не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Одновременное применение розувастатина и циклоспорина противопоказано.

Непрямые антикоагулянты. Начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно непрямые антикоагулянты (например, варфарин), может приводить к увеличению протромбинового времени (международного нормализованного отношения - МНО). Отмена розувастатина или снижение дозы препарата может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства. Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза максимальной концентрации розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина. Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратами, 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 монотерапии.

При одновременном применении розувастатина с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в дозе более 1 г/сутки пациентам рекомендуется начальная доза розувастатина 5 мг.

Эзетимиб. Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг не сопровождалось изменением AUC и C_{max} обоих лекарственных средств у пациентов с гиперхолестеринемией.

Ингибиторы протеазы ВИЧ. Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный приём ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению AUC_{0-24} и C_{max} розувастатина, соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ при лечении пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) не рекомендуется.

Антациды. Одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов,

содержащих алюминий и магния 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 приёмом эритромицина.

Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная 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 аналогичного эффекта и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко использовалась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Изоферменты цитохрома Р450. Результаты исследований in vivo и in vitro показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). Одновременное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом цитохромом Р450.

Дигоксин. Не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Взаимодействие с лекарственными препаратами, которое требует коррекции дозы розувастатина. Дозу препарата Рустор следует корректировать при необходимости одновременного применения с лекарственными препаратами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Рустор должна составлять 5 мг 1 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. Например, максимальная суточная доза препарата при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Особые указания

Мочевыделительная система

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 Рустор в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Опорно-двигательный аппарат

При применении розувастатина во всех дозах и, в особенности при приёме доз, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

Определение креатинфосфокиназы (КФК)

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации 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 Рустор, 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 в 5 раз меньше по сравнению с верхней границей нормы). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Рустор 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 сыворотке крови во время лечения или при прекращении приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной системы 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, азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение препарата Рустор и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при одновременном применении препарата Рустор и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказано одновременное применение фибратов и препарата Рустор в дозе 40 мг.

Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Рустор 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. Следует прекратить прием препарата Рустор или уменьшить его дозу, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

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

Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований среди китайских и японских пациентов отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов – европейцев. Следует учитывать данный факт при назначении препарата Рустор данным группам пациентов (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы»).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Не рекомендуется одновременное применение розувастатина 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 веса и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет 2-го типа

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

Лактоза

В состав препарата входит лактозы моногидрат, поэтому препарат не следует принимать у пациентов при непереносимости лактозы, дефиците лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания

Исследования по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились.

Так как во время терапии препаратом Рустор может возникать головокружение, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

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

По 7, 10, 14, 15, 20, 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

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

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия,

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8

Тел./факс: (4967) 36-01-07

Производитель

ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия,

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8

Тел./факс: (4967) 36-01-07

Организация, принимающая претензии

ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия,

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8

Тел./факс: (4967) 36-01-07

E-mail: reception@obolenskoe.ru

Директор ЗАО «ФП «Оболенское» В.И. Волчков