МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
Тевастор

Регистрационный номер:

Торговое название: Тевастор

Международное непатентованное название: розувастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Таблетки 5 мг. В 1 таблетке содержится: *активное вещество* розувастатин (розувастатин кальция) 5,00 (5,21) мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 47,82 мг, кросповидон 30,00 мг, лактоза 54,97 мг, повидон-К30 8,50 мг, натрия стеарилфумарат 3,50 мг; *оболочка* Опадрай II 85F23426 оранжевый (поливиниловый спирт - частично гидролизированный 1,800 мг, титана диоксид (Е171) 1,025 мг, макрогол-3350 0,909 мг, тальк 0,666 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,075 мг, краситель железа оксид черный (Е172) 0,003 мг, краситель солнечный закат желтый (Е110) 0,022 мг).

Таблетки 10 мг, 20 мг, 40 мг. В 1 таблетке содержится: *активное вещество* розувастатин (розувастатин кальция) 10,00 (10,42)/20,00 (20,83)/40,00 (41,67) мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 45,22/90,45/80,03 мг, кросповидон 30,00/60,00/60,00 мг, лактоза 52,36/104,72/94,30 мг, повидон-К30 8,50/17,00/17,00 мг, натрия стеарилфумарат 3,50/7,00/7,00 мг; *оболочка* Опадрай II 85F24155 розовый (поливиниловый спирт - частично гидролизированный 1,800/3,600/3,600 мг, титана диоксид (Е171) 1,105/2,210/2,210 мг, макрогол-3350 0,909/1,818/1,818 мг, тальк 0,666/1,332/1,332 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,009/0,018/0,018 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,005/0,010/0,010 мг, краситель азорубин алюминиевый лак (Е 122) 0,005/0,009/0,009 мг, индигокармин алюминиевый лак (Е132) 0,001/0,003/0,003 мг).

Описание

Таблетки 5 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого или светло-оранжевого (возможен сероватый оттенок) до оранжевого цвета, с гравировкой «N» на одной стороне и «5» - на другой. На поперечном разрезе - ядро от белого до почти белого цвета.

Таблетки 10 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, с гравировкой «N» на одной стороне и «10» - на другой. На поперечном разрезе - ядро от белого до почти белого цвета.

Таблетки 20 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, с гравировкой «N» на одной стороне и «20» - на другой. На поперечном разрезе - ядро от белого до почти белого цвета.

Таблетки 40 мг. Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, с гравировкой «N» на одной стороне и «40» - на другой. На поперечном разрезе - ядро от белого до почти белого цвета.

Фармакологическая группа: гиполипидемический препарат - ГМГ-КоА редуктазы ингибитор

Код АТХ: C10AA07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, предшественник 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 в свою очередь приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенную концентрацию холестерин-липопротеинов низкой плотности (Хс-ЛПНП), общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерин-липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП), а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), Хс-неЛПВП, Хс-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-1 (АпоА-1), снижает соотношение Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП, общий Хс/Хс-ЛПВП и Хс-неЛПВП/Хс-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-1.

Терапевтический эффект появляется в течение 1 недели после начала терапии розувастанином, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4 неделе и поддерживается при регулярном приеме.

Фармакокинетика

Всасывание. Максимальная концентрация (C_{max}) розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность - примерно 20%.

Распределение. Розувастатин накапливается преимущественно в печени, основным органом синтеза Хс и клиренса Хс-ЛПНП. Объем распределения (V_d) - примерно 134 л. Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) составляет приблизительно 90%.

Метаболизм. Биотрансформируется в небольшой степени (около 10%), являясь непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома Р450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-дисметил и лактоновые метаболиты. N-дисметил 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 с калом. Оставшаяся часть выводится с мочой. Период полувыведения ($T_{1/2}$) - примерно 19 ч. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы препарата. Среднее значение плазменного клиренса составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации - 21,7%).

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуказы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный анионный переносчик Хс, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Фармакокинетика в особых клинических случаях. Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

Сравнительные исследования фармакокинетики розувастатина у японских и китайских пациентов, проживающих в Азии, показали приблизительно двукратное увеличение средних значений площади под кривой «концентрация-время» (AUC), по сравнению с показателями у европейцев, проживающих в Европе и Азии. Не выявлено влияния генетических факторов и факторов окружающей среды на полученные различия в фармакокинетических параметрах. Фармакокинетический анализ среди различных этнических групп пациентов не выявил клинически значимых различий среди европейцев, латиноамериканцев, чернокожих или афроамериканцев.

У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-дисметила существенно не меняется.

У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметила 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.

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличения $T_{1/2}$ розувастатина (пациенты с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью). У 2 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.

Показания к применению

- Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетереозиготную гиперхолестреинемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIб) 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 холестеринснижающей терапии или в случаях, когда подобная терапия не подходит пациенту.

Противопоказания

Для таблеток 5, 10 и 20 мг. Повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз или любое повышение активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)), тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность; период грудного вскармливания; отсутствие надежных методов контрацепции; непереносимость лактозы; дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения).

Для таблеток 40 мг. Повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; одновременный прием циклоспорина, беременность; период грудного вскармливания; отсутствие надежных методов контрацепции; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности), заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз и любое повышение активности «печеночных» трансаминаз

(более чем в 3 раза по сравнению с ВГН).

Пациентам с факторами риска миопатии/рабдомиолиза: почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин); гипотиреоз; личный или семейный анализ мышечных заболеваний; миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы или фибратов в анамнезе; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; применение у пациентов азиатской расы; тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения).

С осторожностью

Для таблеток 5, 10 и 20 мг. Наличие факторов риска развития миопатии и/или рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анализ наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя, возраст старше 65 лет, состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса), одновременное применение с фибратами, заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Для таблеток 40 мг. Почечная недостаточность (КК более 60 мл/мин), возраст старше 65 лет, заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Тевастор противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. При диагностировании беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Женщины репродуктивного возраста должны применять надежные методы контрацепции. Поскольку холестерин и продукты его биосинтеза важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата.

Данные о выделении розувастатина в грудное молоко отсутствуют, поэтому при необходимости применения препарата Тевастор в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь в любое время суток независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не измельчая. При необходимости приема препарата в дозе 5 мг следует разделить таблетку 10 мг пополам.

До начала терапии розувастатином пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым уровням липидов. Рекомендуемая начальная доза розувастатина для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг 1 раз/сут. При выборе начальной дозы следует руководствоваться содержанием холестерина у пациента и принимать во внимание риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости через 4 недели доза может быть увеличена.

Пациенты с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно пациенты с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат при приеме дозы 20 мг в течение 4-недельной терапии, при увеличении дозы препарата до 40 мг должны находиться под контролем врача в связи с возможным повышением риска развития побочных эффектов.

Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг. После 2-4-х недель терапии и/или повышении дозы препарата Тевастор необходим контроль показателей липидного обмена.

Пациентам пожилого возраста (старше 65 лет) рекомендовано начинать лечение с дозы 5 мг.

Пациентам с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Противопоказано применение препарата Тевастор в любых дозах при тяжелой почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин). Противопоказано применение препарата Тевастор в дозировке 40 мг у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (КК менее 60 мл/мин). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Для пациентов азиатской расы рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг. Противопоказано применение препарата Тевастор в дозе 40 мг у пациентов азиатской расы.

Противопоказано назначение препарата Тевастор в дозе 40 мг пациентам с факторами,

которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (См. раздел **«Особые указания»**). При назначении доз 10 и 20 рекомендуется начальная доза для пациентов данной группы 5 мг.

Побочное действие

Побочные эффекты классифицированы в соответствии со следующей частотой: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко (включая отдельные сообщения) - менее 0,01%; частота неизвестна – недостаточно данных для оценки частоты явления в популяции.

Аллергические реакции: нечасто - крапивница, кожный зуд, сыпь; редко - ангионевротический отек, частота неизвестна - синдром Стивенса-Джонсона.

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

Со стороны пищеварительной системы: часто - запор, тошнота, боли в животе; редко - незначительное, бессимптомное, транзиторное дозозависимое повышение активности «печеночных» ферментов; очень редко - желтуха, гепатит; частота неизвестна - диарея. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит дозозависимый характер.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто - миалгия; редко - миопатия; очень редко - рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее, артралгия. Дозозависимое повышение активности креатининфосфокиназы (КФК) наблюдается у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев повышение активности КФК была незначительной, бессимптомной и временной. В случае повышения активности КФК более чем в 5 раз выше ВГН терапию розувастатином следует приостановить.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - протеинурия для дозы 40 мг, нечасто - протеинурия для дозы 10-20 мг (в большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии, редко - гематурия).

Прочие: часто - астенический синдром.

Лабораторные показатели: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глютамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения фунцкии щитовидной железы.

Передозировка

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

Специфического антидота нет. При необходимости проводят симптоматическую терапию, необходим контроль функции печени и активности КФК. Гемодиализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев, плазменная концентрация циклоспорина при этом не менялась. Одновременное применение приводит к повышению плазменной концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз.

Начало терапии розувастатином или повышение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению протромбинового времени (увеличению международного нормализованного отношения (МНО)). Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО (в таких случаях рекомендуется мониторинг МНО).

Одновременное применение розувастатина и эзетимиба не выявило изменений AUC или C_{max} ни у одного препарата. Однако их фармакодинамическое взаимодействие и возникновение неблагоприятных эффектов исключить нельзя.

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} в плазме крови и AUC розувастатина. По данным специальных исследований соответствующих фармакокинетических взаимодействий с фенофибратом не отмечено, однако, могут быть иные фармакодинамические взаимодействия. Гемофиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы никотиновой кислоты, увеличивают риск возникновения миопатии, когда применяются одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Вероятно, в связи с тем, что ингибиторы ГМГ-КоА могут вызвать миопатию и при применении в монотерапии.

Хотя точный механизм взаимодействия розувастатина с ингибиторами протеаз неизвестен, их одновременное применение может вызвать стойкое усиление действия розувастатина. В фармакокинетических исследованиях у здоровых добровольцев совместное применение 20 мг розувастатина и комбинации ингибиторов протеаз (лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг) вызывало приблизительно двух- и пятикратное повышение AUC и C_{max} соответственно. Поэтому одновременное применение розувастатина и ингибиторов протеаз при терапии пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) не рекомендуется.

Одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации

розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30%, вероятно, в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

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 на фоне применения розувастатина.

На основании исследований взаимодействия розувастатина с дигоксином клинически значимого взаимодействия не выявлено.

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. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4). Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с системой цитохрома P450.

Особые указания

Протеинурия, по большей части почечного происхождения, обнаруженная в результате тестирования, наблюдается у пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг и выше, и в большинстве случаев носит транзиторный характер. Такая протеинурия не является симптомом острой или прогрессирующей почечной патологии. Общее количество случаев серьезных почечных осложнений отмечается при применении розувастатина в дозе 40 мг. При применении препарата Тевастор в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели функции почек. Влияние на скелетную мускулатуру (миалгия, миопатия и очень редко рабдомиолиз) наблюдается у пациентов, принимающих препарат Тевастор, в частности, в дозировке свыше 20 мг. Были зарегистрированы очень редкие случаи рабдомиолиза при применении эзетимиба с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Вероятность развития рабдомиолиза, как при применении розувастатина, так и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, выше при дозировке 40 мг.

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК из-за

вероятного искажения полученных результатов. В случае, если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше ВГН), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (в 5 раз выше ВГН).

Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно сообщить врачу при появлении новых, ранее не отмечавшихся симптомов, необъяснимой мышечной боли, слабости или судорог, особенно сочетающихся с лихорадкой и недомоганием. Терапию необходимо прекратить, если активность КФК в 5 раз выше ВГН или при наличии серьезных мышечных симптомов, вызывающих постоянный дискомфорт. При исчезновении симптомов и нормализации активности КФК, следует рассмотреть вопрос о повторном применении розувастатина при минимальной дозе и тщательном контроле. Рутинный мониторинг активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Рекомендуется производить функциональную диагностику печени до, и в течение 3 месяцев после начала терапии. У пациентов со вторичной гиперхолестеринемией, обусловленной гипотиреоидизмом или нефротическим синдромом, следует проводить терапию первичного заболевания перед назначением препарата Тевастор.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и работу с техникой

Исследований, направленных на изучение влияния препарата Тевастор на способность к управлению автотранспортом и работу с техникой, не проводилось. При применении препарата Тевастор следует соблюдать осторожность в связи с тем, что возможно развитие головокружения.

Форма выпуска

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

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВА/алюминиевой фольги.

3 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль.

Производитель: Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,
64 ХаШикма Стр., а/я 353, Кфар-Сава 44102, Израиль.
Адрес для приема претензий: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп.1,
тел.: (495) 644 22 34, факс: (495) 644 22 35/36.

Представитель компании «Тева» Т.В. Знаменщикова

