

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

СОГЛАСОВАНО

РОЗУВАСТАТИН-СЗ

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Розувастатин-СЗ

Международное непатентованное название: розувастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Дозировка 5 мг

Активное вещество: розувастатина кальция в пересчете на розувастатин – 5 мг.

Вспомогательные вещества:

ядро – лактозы моногидрат (сахар молочный) – 32,9 мг; кальция гидрофосфат дигидрат – 5,0 мг; повидон (поливинилпирролидон среднемoleкулярный) – 3,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 3,0 мг; натрия стеарилфумарат – 0,8 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 0,3 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 30,0 мг;

оболочка – Опадрай II (спирт поливиниловый, частично гидролизированный – 0,88 мг; макрогол (полиэтиленгликоль) 3350 – 0,247 мг; тальк – 0,4 мг; титана диоксид Е 171 – 0,3834 мг; лецитин соевый Е 322 – 0,07 мг; алюминиевый лак на основе красителя индигокармин – 0,0012 мг; алюминиевый лак на основе красителя азорубин – 0,0102 мг; алюминиевый лак на основе красителя пунцовый [Понсо 4R] – 0,0082 мг).

Дозировка 10 мг

Активное вещество: розувастатина кальция в пересчете на розувастатин – 10 мг.

Вспомогательные вещества:

ядро – лактозы моногидрат (сахар молочный) – 44,3 мг; кальция гидрофосфат дигидрат – 10,0 мг; повидон (поливинилпирролидон среднемoleкулярный) – 6,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 4,0 мг; натрия стеарилфумарат – 1,2 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 0,5 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 44,0 мг;

оболочка – Опадрай II (спирт поливиниловый, частично гидролизированный – 1,76 мг; макрогол (полиэтиленгликоль) 3350 – 0,494 мг; тальк – 0,8 мг; титана диоксид Е 171 – 0,7668 мг; лецитин соевый Е 322 – 0,14 мг; алюминиевый лак на основе красителя индигокармин – 0,0024 мг; алюминиевый лак на

основе красителя азорубин – 0,0204 мг; алюминиевый лак на основе красителя пунцовый [Понсо 4R] – 0,0164 мг).

Дозировка 20 мг

Активное вещество: розувастатина кальция в пересчете на розувастатин – 20 мг.

Вспомогательные вещества:

ядро – лактозы моногидрат (сахар молочный) – 67,6 мг; кальция гидрофосфат дигидрат – 20,0 мг; повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 9,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 6,6 мг; натрия стеарилфумарат – 2,0 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 0,8 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 74,0 мг;

оболочка – Опадрай II (спирт поливиниловый, частично гидролизованный – 2,64 мг; макрогол (полиэтиленгликоль) 3350 – 0,741 мг; тальк – 1,2 мг; титана диоксид Е 171 – 1,1502 мг; лецитин соевый Е 322 – 0,21 мг; алюминиевый лак на основе красителя индигокармин – 0,0036 мг; алюминиевый лак на основе красителя азорубин – 0,0306 мг; алюминиевый лак на основе красителя пунцовый [Понсо 4R] – 0,0246 мг).

Дозировка 40 мг

Активное вещество: розувастатина кальция в пересчете на розувастатин – 40 мг.

Вспомогательные вещества:

ядро – лактозы моногидрат (сахар молочный) – 55,2 мг; кальция гидрофосфат дигидрат – 40,0 мг; повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 13,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 8,3 мг; натрия стеарилфумарат – 2,5 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 1,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 90,0 мг;

оболочка – Опадрай II (спирт поливиниловый, частично гидролизованный – 3,52 мг; макрогол (полиэтиленгликоль) 3350 – 0,988 мг; тальк – 1,6 мг; титана диоксид Е 171 – 1,5336 мг; лецитин соевый Е 322 – 0,28 мг; алюминиевый лак на основе красителя индигокармин – 0,0048 мг; алюминиевый лак на основе красителя азорубин – 0,0408 мг; алюминиевый лак на основе красителя пунцовый [Понсо 4R] – 0,0328 мг).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа лекарственного препарата:
гиполипидемическое средство – ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор

Код АТХ: [C10AA07]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалоновую кислоту, 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.

Фармакодинамика

Розувастатин-СЗ 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 препаратом Розувастатин-СЗ, 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-СЗ 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 препарата в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получающих Розувастатин-СЗ в дозе 20-80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля. 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-СЗ 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-СЗ в дозе от 5 мг до 40 мг один раз в сутки в течение 6-ти 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»).

По результатам клинических исследований пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) должна назначаться доза препарата Розувастатин-СЗ 40 мг.

Результаты клинического исследования (Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %.

Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм

Подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома Р450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент СYP2C9. Изоферменты СYP2C19, СYP3A4 и СYP2D6 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 ($T_{1/2}$) составляет примерно 19 часов. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае 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.

Особые популяции больных. 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 европеоидами; у индусов 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 умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с выраженной 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 периода полувыведения 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 периода полувыведения, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

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.

- Первичная дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) 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 Розувастатин-СЗ 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 (препарат содержит лактозу)
- детский возраст до 18 лет
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы)
- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин.) --
- миопатия
- одновременный прием циклоспорина
- у женщин: беременность; период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции
- повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в крови более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы
- совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеаз
- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений

Для препарата Розувастатин-СЗ в суточной дозе 40 мг:

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу)
- детский возраст до 18 лет
- одновременный прием циклоспорина
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции
- повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в крови более чем в

- 5 раз по сравнению с верхней границей нормы
- совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеаз
 - почечная недостаточность средней и тяжелой степени (КК менее 60 мл/мин.)
 - заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности 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:
 - гипотиреоз
 - 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
 - миопатия
 - личный или семейный анамнез мышечных заболеваний
 - пациентам монголоидной расы

С осторожностью

Для препарата Розувастатин-СЗ 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 (см. раздел «Фармакокинетика»); заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Одновременное применение с колхицином и с эзетимибом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Для препарата Розувастатин-СЗ 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 электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Одновременное применение с колхицином и с эзетимибом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные или опыт применения препарата 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

Розувастатин-СЗ противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

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.

Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного вскармливания прием препарата необходимо прекратить (см. раздел «Противопоказания»).

Способ применения и дозы

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

До начала терапии препаратом Розувастатин-СЗ 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-СЗ 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальным содержанием 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 (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-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 приеме дозы 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением специалиста (см. раздел «Особые указания»). 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 Розувастатин-СЗ необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия

Рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг один раз в сутки.

Пожилые пациенты

Пациентам в возрасте старше 65 лет рекомендуется начинать применение препарата с дозы 5 мг один раз в сутки.

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 Розувастатин-СЗ противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг пациентам с умеренными нарушениями функции почек (КК 30-60 мл/мин.) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакодинамика»). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Особые популяции. 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-СЗ 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 (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты, предрасположенные к миопатии

Противопоказано назначение препарата 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 «Противопоказания»).

Применение при сопутствующей терапии

При одновременном применении препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в дозе более 1 г/сутки пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Доза препарата Розувастатин-СЗ не должна превышать 10 мг один раз в сутки.

Побочное действие

Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Розувастатин-СЗ, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер.

Частота возникновения нежелательных эффектов представлена следующим образом: часто ($> 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$); редко ($> 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным), включая отдельные сообщения.

Иммунная система

Редко: реакций повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Эндокринная система

Часто: сахарный диабет 2-го типа

Со стороны центральной нервной системы

Часто: головная боль, головокружение

Со стороны пищеварительного тракта

Часто: запор, тошнота, боли в животе

Редко: панкреатит

Со стороны кожных покровов

Нечасто: кожный зуд, сыпь, крапивница

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Часто: миалгия

Редко: миопатия (включая миозит), рабдомиолиз

Прочие

Часто: астенический синдром

Со стороны мочевыводящей системы

У пациентов, получавших Розувастатин-СЗ, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1 % пациентов, получающих 10 - 20 мг препарата, и у приблизительно 3 % пациентов, получающих 40 мг препарата. Незначительное изменение количества белка в моче отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается

или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

При применении препарата Розувастатин-СЗ во всех дозах и, в особенности при приеме доз препарата, 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 (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны печени

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

Лабораторные показатели

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

Постмаркетинговое применение

Сообщалось о следующих побочных эффектах в постмаркетинговом применении препарата Розувастатин-СЗ:

Со стороны пищеварительного тракта

Очень редко: желтуха, гепатит

Редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз

Частота неизвестна: диарея, смертельная и несмертельная печеночная недостаточность

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Очень редко: артралгия

Частота неизвестна: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия

Со стороны центральной нервной системы

Очень редко: полинейропатия, забывчивость, амнезия, потеря памяти, спутанность сознания

Со стороны дыхательной системы

Частота неизвестна: кашель, одышка

Со стороны мочевыводящей системы

Очень редко: гематурия, микрогематурия

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы

Частота неизвестна: гинекомастия

Прочие

Частота неизвестна: периферические отеки; тромбоцитопения; интерстициальное заболевание легких.

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

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 уровня КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев (см. раздел «Противопоказания»). Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз. Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина.

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: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза максимальной концентрации розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»). 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 увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном использовании с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при использовании в качестве монотерапии (см. раздел «Особые указания»). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в дозе более 1 г/сутки пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Доза препарата Розувастатин-СЗ не должна превышать 10 мг один раз в сутки.

Эзетимиб: одновременное применение препарата Розувастатин-СЗ и эзетимиба не сопровождалось изменением AUC и C_{max} обоих лекарственных препаратов. Однако нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом, проявляющееся увеличением риска развития нежелательных реакций со стороны мышц.

Ингибиторы протеазы ВИЧ: несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием 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 AUC₀₋₂₄ и C_{max} розувастатина, соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ при лечении пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) не рекомендуется (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

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_{0-t} розувастатина на 20 % и C_{max} розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом 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 препарата Розувастатин-СЗ 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.

Колхицин

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

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

Изоферменты цитохрома P450: результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих ферментов. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28 % (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом цитохромом P450.

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

Дозу препарата Розувастатин-СЗ следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Розувастатин-СЗ должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розувастатин-СЗ 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 Розувастатин-СЗ 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).

Таблица 1.

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

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сут., 6 мес.	10 мг 1 раз в сут., 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Атазанавир 300 мг/ ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Лопинавир 400 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней	20 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней.	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза

Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут., 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 7 дней	10 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ ритонавир 200 мг 2 раза в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сут.	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сут., 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Фосампренавир 700 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза в сут., 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сут., 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампин 450 мг 1 раз в сут., 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сут., 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

Особые указания

Почечные эффекты

У пациентов, получавших высокие дозы препарата Розувастатин-СЗ (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.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

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

Определение креатинфосфокиназы

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-СЗ, также как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза (см. раздел «С осторожностью»), 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 Розувастатин-СЗ 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 уровня КФК в сыворотке крови во время лечения или при прекращении приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведения дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме препарата Розувастатин-СЗ 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, азольные противогрибковые средства, ингибиторы

протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение препарата Розувастатин-СЗ и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата Розувастатин-СЗ и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием препарата Розувастатин-СЗ в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Противопоказания»).

Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розувастатин-СЗ 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-СЗ следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность 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 Розувастатин-СЗ.

Особые популяции. Этнические группы

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

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Не рекомендуется совместное применение препарата с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Противопоказания»).

Лактоза

Препарат не следует применять у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, 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 препаратом Розувастатин-СЗ ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Розувастатин-СЗ на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

Форма выпуска

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

По 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку.

По 20 или 90 таблеток в банку полимерную или во флакон полимерный.

Каждую банку или флакон, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 2, 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

ЗАО «Северная звезда», Россия

Юридический адрес предприятия-производителя:

111141, г. Москва, Зеленый проспект, д. 5/12, стр. 1

Адрес производства и принятия претензий:

188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмолловский, здание цеха № 188

тел/факс: (812) 309-21-77.

Генеральный директор
ЗАО «Северная звезда»



Е.В. Чуглина