

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Розувастатин

Регистрационный номер: ЛП-003025

Торговое наименование: Розувастатин

Международное непатентованное наименование: розувастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:

Состав ядра таблетки:

Действующее вещество: розувастатин кальция – 10,4 мг, в пересчете на розувастатин – 10,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза безводная, кальция карбонат, кросповидон, крахмал картофельный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

Состав оболочки таблетки: опадрай II белый (85F18422) (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк).

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 20 мг содержит:

Состав ядра таблетки:

Действующее вещество: розувастатин кальция – 20,8 мг, в пересчете на розувастатин – 20,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза безводная, кальция карбонат, кросповидон, крахмал картофельный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

Состав оболочки таблетки: опадрай II белый (85F18422) (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк).

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит:

Состав ядра таблетки:

Действующее вещество: розувастатин кальция – 41,6 мг, в пересчете на розувастатин – 40,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза безводная, кальция карбонат, кросповидон, крахмал картофельный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

Состав оболочки таблетки: опадрай II белый (85F18422) (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк).

Описание

Таблетки 10 мг: Таблетки круглой, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Таблетки 20 мг: Таблетки круглой, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне.

Таблетки 40 мг: Таблетки овальной, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне и тиснением в виде символа «f» – на другой.

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство – ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор.

Код АТХ: C10AA07

Фармакологические свойства

Механизм действия

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

Фармакодинамика

Розувастатин снижает повышенные концентрации холестерина-ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), ХС-нелПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-I) (см. таблицы 1 и 2), 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 приеме препарата.

Таблица 1. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по Фредриксону) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Кол-во пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-нелПВП	АпоВ	АпоА-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
10 мг	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 мг	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 мг	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Таблица 2. Дозозависимый эффект у пациентов с гипертриглицеридемией (тип IIb и IV по Фредриксону) (среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Кол-во пациентов	ТГ	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ХС-нелПВП	ХС-ЛПОНП	ТГ-ЛПОНП
Плацебо	26	1	5	1	-3	2	2	6
10 мг	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20 мг	27	-37	-31	-34	22	-43	-49	-40
40 мг	25	-43	-43	-40	17	-51	-56	-48

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 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 в дозе 30-80 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 6-ти недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. таблицу 2).

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенобарбиталом в отношении концентрации триглицеридов и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении концентрации ХС-ЛПНП (см. также раздел «Особые указания»).

В исследовании METEOR 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 концентрации 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; $p < 0,0001$]. По сравнению с исходными значениями в группе розувастатина было отмечено уменьшение максимального значения ТКИМ на 0,0014 мм/год (0,12 %/год (недостовверное различие)) по сравнению с увеличением этого показателя на 0,0131 мм/год (1,12 %/год ($p < 0,0001$)) в группе плацебо. До настоящего времени прямой зависимости между уменьшением ТКИМ и снижением риска сердечно-сосудистых событий продемонстрировано не было. Исследование METEOR проводилось у пациентов с низким риском ИБС, для которых доза розувастатина 40 мг не является рекомендованной. Доза 40 мг должна применяться у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты проведенной исследования JUPITER (Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) 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 препарата. Отмечено

статистически значимое снижение на 48 % комбинированного критерия, включавшего смерть 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 часов после перорального приема. 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

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %). 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 не активны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Выведение

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. 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

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

Особые популяции пациентов

Возраст и пол

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

Этнические группы

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

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, была приблизительно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

Нарушение функции печени

В исследовании с участием пациентов с нарушением функции печени различной степени тяжести не выявлено увеличения периода полувыведения розувастатина у пациентов с 7-ю баллами и менее 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 по сравнению с пациентами с меньшим количеством баллов. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм

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

Показания к применению

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

- Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум, одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

Противопоказания

Для таблеток 10 мг и 20 мг:

- гиперчувствительность к розувастатину или к любому из вспомогательных веществ;
- редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- 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 (ВГН));
- нарушение функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции;
- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений.

Для таблеток 40 мг:

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно:
 - нарушение функции почек средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин),
 - гипотиреоз,
 - личный или семейный анамнез мышечных заболеваний,
 - миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе,
 - чрезмерное употребление алкоголя,
 - состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина,
 - одновременный прием фибратов,
 - пациентам монголоидной расы.

С осторожностью:

Для таблеток 10 и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – нарушение функции почек, 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.

Для таблеток 40 мг: нарушение функции почек 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.

Применение в педиатрической практике

Эффективность и безопасность применения розувастатина у детей до 18 лет не установлена. Опыт применения препарата в педиатрической практике ограничен небольшим количеством детей (от 8 лет и старше) с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. В настоящее время не рекомендуется применять розувастатин у детей до 18 лет.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные или опыт применения препарата у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствуют (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Розувастатин 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 можно назначать в любое время суток независимо от приема пищи.

До начала терапии препаратом Розувастатин 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 целевой концентрации 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 розувастатина 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной 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 (см. раздел «Фармакодинамика»). В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме в дозе 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 развития 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 розувастатина необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Применение у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

Не требуется коррекция дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) применение розувастатина противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»). Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Этнические группы

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у японцев и китайцев (см. раздел «Особые указания»). Следует учитывать данный факт при назначении розувастатина 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»).

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов

с.521СС или с.421АА рекомендуемая максимальная доза розувастатина составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты, предрасположенные к миопатии

Противопоказано назначение препарата 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»).

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с ОАТР1В1 и BCRP). При совместном применении розувастатина с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с розувастатином. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема розувастатина. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии розувастатином и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

Нежелательные реакции, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота нежелательных лекарственных реакций, как правило, зависит от дозы.

Нежелательные реакции сгруппированы по категориям частоты и классам систем органов. Частота возникновения нежелательных реакций представлена следующим образом: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек.

Нарушения со стороны эндокринной системы: часто – сахарный диабет¹.

Психические расстройства: неуточненная частота – депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; очень редко – полинейропатия, потеря памяти; неуточненная частота – периферическая нейропатия, нарушения сна (включая бессонницу и ночные кошмары).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: неуточненная частота – кашель, одышка.

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

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожный зуд, крапивница, кожная сыпь; неуточненная частота – синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозит), рабдомиолиз, волчаночноподобный синдром, разрыв мышц; очень редко – артралгия; неуточненная частота – тендинопатии, иногда осложненные разрывом сухожилия; иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

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

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень редко – гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения; неуточненная частота – отек.

¹ Частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны почек

У пациентов, получавших розувастатин, анализ мочи с помощью тест-полоски выявлял наличие протеинурии преимущественно канальцевого типа. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ и более) наблюдались когда-либо во время лечения менее чем у 1 % пациентов, получавших 10-20 мг розувастатина, и приблизительно у 3 % пациентов, получавших 40 мг препарата. Небольшое увеличение частоты изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до +) отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает спонтанно на фоне продолжающейся терапии. Обзор результатов клинических исследований и постмаркетингового опыта применения к настоящему моменту не выявил причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

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

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

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

Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) наблюдалось у пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) терапия должна быть прекращена (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны печени

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

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

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

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

Передозировка

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

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 средствами

Влияние одновременно применяемых препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков: розувастатин является субстратом для определенных белков-транспортёров, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный переносчик BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 3 и разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина были в среднем в 7 раз выше значений, которые отмечались у здоровых добровольцев (см. таблицу 3). Розувастатин противопоказан пациентам, одновременно применяющим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение этих лекарственных средств не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы: хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием с ингибитором протеазы может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. таблицу 3). Например, в фармакокинетическом исследовании одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило примерно к трехкратному и семикратному увеличению AUC и C_{max} розувастатина, соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательной оценки возможности коррекции дозы розувастатина (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания», таблицу 3).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению C_{max} розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина в 2 раза (см. раздел «Особые указания»).

Основываясь на данных специфических исследований по изучению взаимодействий, не ожидается значимого фармакокинетического взаимодействия с фенофибратами, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в липидснижающих дозах (≥ 1 г/сутки) увеличивали риск

возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами МГ-КоА-редуктазы, вероятно, в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии. Прием розувастатина в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Такие пациенты должны начинать терапию с дозы 5 мг.

Эзетимиб: одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 3). Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом в отношении нежелательных реакций (см. раздел «Особые указания»).

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

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

Изоферменты 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 изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450. Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 3)

Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза розувастатина составляет 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина так, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного приема лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза розувастатина при одновременном применении с гемфиброзилом – 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Коррекция начальной дозы розувастатина не требуется, если ожидается увеличение экспозиции менее чем в 2 раза, однако при увеличении дозы розувастатина выше 20 мг следует соблюдать осторожность.

Таблица 3. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания величины экспозиции) – результаты опубликованных клинических исследований.

Увеличение AUC розувастатина в 2 и более раза		
Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина¹
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг/100 мг/100 мг) + воксилапревир 100 мг 1 раз в сут., 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,4 раза
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сут., 6 мес.	10 мг 1 раз в сут., 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг 2 раза в сут., 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 раза
Регорафениб 160 мг 1 раз в сут., 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сут.	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25мг/паритапревир 150 мг/ ритонавир 100 мг/дасабувир 400 мг 2 раза в сут., 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Терифлуномид	Нет данных	Увеличение в 2,5 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сут., 7 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней	20 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Капматиниб 400 мг 2 раза в сут.	10 мг однократно	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 ч	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сут.	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Фебуксостат 120 мг 1 раз в сут.	10 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза		
Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина¹
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут., 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг	10 мг 1 раз в сут.,	Увеличение в 1,5 раза

2 раза в сут., 7 дней	7 дней	
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 однократно	Увеличение в 1,4 раза ²
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней	10 мг 1 раз в сут., 14 дней	Увеличение в 1,2 раза ²
Снижение AUC розувастатина		
Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина¹
Эритромицин 500 мг 4 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

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

² Было проведено несколько исследований лекарственного взаимодействия с розувастатином в разных дозах, в таблице показаны наиболее значимые соотношения.

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

Влияние применения розувастатина на одновременно применяемые препараты

Антагонисты витамина К

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало лечения или увеличение дозы розувастатина у пациентов, одновременно получающих антагонисты витамина К (например, варфарин или другие противосвертывающие средства кумаринового ряда), может привести к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Отмена или снижение дозы розувастатина может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы/гормонзаместительная терапия

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивало 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 гормонзаместительной терапии отсутствуют, следовательно,

нельзя исключить аналогичный эффект при применении данных препаратов. Однако подобная комбинация широко применялась женщинами во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Прочие лекарственные препараты

Дигоксин: на основании результатов специфических исследований лекарственного взаимодействия не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Фузидовая кислота: исследования лекарственного взаимодействия розувастатина с фузидовой кислотой не проводились. При одновременном проведении системной терапии фузидовой кислотой и статинами может повышаться риск развития миопатии, включая рабдомиолиз. Механизм данного взаимодействия (является ли оно фармакодинамическим или фармакокинетическим, или и тем, и другим) пока не изучен. Сообщалось о развитии рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, применявших данную комбинацию.

Если системная терапия фузидовой кислотой является необходимой, лечение розувастатином следует прекратить на период приема фузидовой кислоты (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

Почечные эффекты

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

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

При применении розувастатина во всех дозировках и особенно при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих эффектах в отношении скелетной мускулатуры: миалгия, миопатия, в редких случаях – рабдомиолиз.

Определение активности 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 (более чем в 5 раз превышает ВГН), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (более чем в 5 раз превышает ВГН).

До начала терапии

При назначении розувастатина, также как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза следует проявлять осторожность (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 спазмов,

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 ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК повышена не более чем в 5 раз по сравнению с ВГН). Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении розувастатина 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 т.ч. розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (≥ 1 г/сутки), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение розувастатина и гемфиброзила. Следует тщательно взвесить соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина и фибратов или никотиновой кислоты в липидснижающих дозах. Противопоказан прием розувастатина в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы розувастатина необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Функция печени

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием розувастатина следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

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

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. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Лактоза

Розувастатин не следует принимать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Интерстициальная болезнь легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось об исключительно редких случаях интерстициальной болезни легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальную болезнь 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы. Однако, основываясь на фармакодинамических свойствах, розувастатин не должен оказывать такого воздействия. 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 10 мг, 20 мг, 40 мг. По 10, 14 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителя

ООО «Изварино Фарма», Россия

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54

Начальник отдела регистрации
ООО «Изварино Фарма»



Е.А. Поспелова