Крестор

Код АТХ:

- C10AA07

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Розувастатин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН]
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

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

Таблетки, 5 мг: по 7 табл. в блистере из алюминиевого ламината/алюминиевой фольги, сформированном из формовочного ламината, состоящего из полиамида/мягкой алюминиевой фольги/непластифицированной ПВХ пленки, запечатанном закаленной алюминиевой фольгой, покрытой термолаком; по 1 блистеру в картонной пачке.

Таблетки, 10 мг: по 14 табл. в блистере из алюминиевого ламината/алюминиевой фольги, сформированном из формовочного ламината, состоящего из полиамида/мягкой алюминиевой фольги/непластифицированной ПВХ пленки, запечатанном закаленной алюминиевой фольгой, покрытой термолаком; по 2 блистера в картонной пачке.

Таблетки, 20 мг: по 14 табл. в блистере из алюминиевого ламината/алюминиевой фольги, сформированном из формовочного ламината, состоящего из полиамида/мягкой алюминиевой фольги/непластифицированной ПВХ пленки, запечатанном закаленной алюминиевой фольгой, покрытой термолаком; по 2 блистера в картонной пачке.

Таблетки, 40 мг: по 7 табл. в блистере из алюминиевого ламината/алюминиевой фольги, сформированном из формовочного ламината, состоящего из полиамида/мягкой алюминиевой фольги/непластифицированной ПВХ пленки, запечатанном закаленной алюминиевой фольгой, покрытой термолаком; по 4 блистера в картонной пачке.

Состав:

Одна таблетка 5 мг покрытая пленочной оболочкой содержит:

Атичные вещества: розувастатин (в форме кальциевой соли) 5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 93,08 мг, целлюлоза микрокристаллическая 31,02 мг, кальция фосфат 11,32 мг, кросповидон 7,5 мг, магния стеарат 1,88 мг

Состав пленочной оболочки: лактозы моногидрат 1,8 мг, гипромеллоза 1,26 мг, триацетин (глицерина триацетат) 0,36 мг, титана диоксид 0,9 мг, краситель железа оксид желтый 0,18 мг.

Одна таблетка 10 мг покрытая пленочной оболочкой содержит:

Атичные вещества: розувастатин (в форме кальциевой соли) 10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 89,5 мг, целлюлоза микрокристаллическая 29,82 мг, кальция фосфат 10,9 мг, кросповидон 7,5 мг, магния стеарат 1,88 мг

Состав оболочки: лактозы моногидрат 1,8 мг, гипромеллоза 1,26 мг, триацетин (глицерина триацетат) 0,36 мг, титана диоксид 1,06 мг, краситель железа оксид красный 0,02 мг.

Одна таблетка 20 мг покрытая пленочной оболочкой содержит:

Атичные вещества: розувастатин (в форме кальциевой соли) 20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 179 мг, целлюлоза микрокристаллическая 59,64 мг, кальция фосфат 21,8 мг, кросповидон 15 мг, магния стеарат 3,76 мг

Состав оболочки: лактозы моногидрат 3,6 мг, гипромеллоза 2,52 мг, триацетин (глицерина триацетат) 0,72 мг, титана диоксид 2,11 мг, краситель железа оксид красный 0,05 мг.

Одна таблетка 40 мг покрытая пленочной оболочкой содержит:

Атичные вещества: розувастатин (в форме кальциевой соли) 40 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 164,72 мг, целлюлоза микрокристаллическая 54,92 мг, кальция фосфат 20 мг, кросповидон 15 мг, магния стеарат 3,76 мг

Состав оболочки: лактозы моногидрат - 3,6 мг, гипромеллоза 2,52 мг, триацетин (глицерина триацетат) 0,72 мг, титана диоксид 2,11 мг, краситель железа оксид красный 0,05 мг.

Описание:

Таблетки 5 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой ZD4522 5 на одной стороне.

Таблетки 10 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой ZD4522 10 на одной стороне.

Таблетки 20 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой ZD4522 20 на одной стороне.

Таблетки 40 мг: овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой ZD4522 на одной стороне и 40 — на другой.

Фармакотерапевтическая группа:

- Метаболики

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Гиполипидемический препарат, селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы.

Крестор® 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) (см. таблицы 1 и 2), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-1.

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии препаратом Крестор®, 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.

В таблицах 1 и 1а представлен дозозависимый эффект у больных с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по Фредриксону) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением).

Таблица 1

Доза	Кол-во пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП
Плацебо	13	-7	-5	3
5 мг	17	-45	-33	13
10 мг	17	-52	-36	14
20 мг	17	-55	-40	8
40 мг	18	-63	-46	10

Таблица 1а

Доза	Кол-во пациентов	ТГ	ХС-неЛПВП	Апо В	Апо А-I
Плацебо	13	-3	-7	-3	0
5 мг	17	-35	-44	-38	4
10 мг	17	-10	-48	-42	4
20 мг	17	-23	-51	-46	5
40 мг	18	-28	-60	-54	0

В таблицах 2 и 2а представлен дозозависимый эффект у больных с гипертриглицеридемией (тип IIb и IV по Фредриксону) (среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением).

Таблица 2

Доза	Кол-во пациентов	ТГ	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП
Плацебо	26	1	5	1	-3
5 мг	25	-21	-28	-24	3
10 мг	23	-37	-45	-40	8
20 мг	27	-37	-31	-34	22
40 мг	25	-43	-43	-40	17

Таблица 2а

Доза	Кол-во пациентов	ХС-неЛПВП	ХС-ЛПОНП	ТГ-ЛПОНП
Плацебо	26	2	2	6
5 мг	25	-29	-25	-24
10 мг	23	-49	-48	-39
20 мг	27	-43	-49	-40
40 мг	25	-51	-56	-48

Клиническая эффективность

Крестор® эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии; вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в т.ч. 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 Крестор® в дозе 20-80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля (исследование с участием 435 пациентов). После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии), отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53%. У 33% пациентов достигается концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих Крестор® 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 Крестор® в дозе от 5 мг до 40 мг один раз в сутки в течение 6 недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. таблицу 2). Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении концентрации триглицеридов и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении концентрации ХС-ЛПВП.

В исследовании METEOR с участием 984 пациентов в возрасте 45-70 лет с низким риском развития ИБС (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10%), средней концентрацией ХС-ЛПНП 4.0 ммоль/л (154.5 мг/дл) и

субклиническим атеросклерозом (который оценивался по толщине комплекса "интима-медиа" сонных артерий - ТКИМ) изучалось влияние розувастатина на толщину комплекса "интима-медиа". Пациенты получали розувастатин в дозе 40 мг/сут либо плацебо в течение 2 лет. Терапия розувастатином значительно замедляла скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием на -0.0145 мм/год [95% доверительный интервал от -0.0196 до -0.0093; p< 0.001]. По сравнению с исходными значениями в группе розувастатина было отмечено уменьшение максимального значения ТКИМ на 0.0014 мм/год (0.12%/год (недостоверное различие)) по сравнению с увеличением этого показателя на 0.0131 мм/год (1.12%/год (p<0.001)) в группе плацебо. До настоящего времени прямой зависимости между уменьшением ТКИМ и снижением риска сердечно-сосудистых событий продемонстрировано не было. Исследование METEOR проводилось у пациентов с низким риском ИБС, для которых доза препарата Крестор® 40 мг не является рекомендованной. Доза 40 мг должна назначаться пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты проведенного 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.

Фармаконетика

Всасывание и распределение. Cmax розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП. Vd 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 P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

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

Выведение. Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный T1/2 составляет примерно 19 ч. T1/2 не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21.7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс "печеночного" захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность. Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

Этнические группы. Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и Cmax розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидами; у индусов показано увеличение медианы AUC и Cmax в 1.3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европеоидов и представителей негроидной расы.

Почечная недостаточность. У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (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 T1/2 розувастатина у пациентов с 7 баллами и ниже по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с 8 и 9 баллами по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение T1/2, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9 баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Показания к применению:

Препарат рекомендован к применению при следующих состояниях:

— первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например; физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;

— семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна;

— гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете;

— для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП;

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

Относится к болезням:

- Артериальная реваскуляризация
- Атеросклероз
- Гипертриглицеридемия
- Гиперхолестеринемия
- Инсульт
- Инфаркт миокарда

Противопоказания:

Для препарата Крестор® 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 и подростковый 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 ВГН);

— выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);

— миопатия;

— одновременный прием циклоспорина;

— у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции;

— пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений.

Для препарата Крестор® 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 и подростковый возраст до 18 лет;

— одновременный прием циклоспорина;

— у женщин: беременность, период лактации, 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: почечная недостаточность средней степени тяжести (ККменее 60 мл/мин), гипотиреоз, личный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;

— чрезмерное употребление алкоголя;

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

— одновременный прием фибратов;

— пациентам монголоидной расы.

С осторожностью

Для препарата Крестор® в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременное назначение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемые судорожные припадки.

Для препарата Крестор® в суточной дозе 40 мг: почечная недостаточность слабой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемые судорожные припадки.

Данные или опыт применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью и с более чем 9 баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Способ применения и дозы:

Внутрь, не разжевывать и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат можно назначать в любое время суток независимо от приема пищи. До начала терапии препаратом Крестор® пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Дозу препарата следует подбирать 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 или 10 мг препарата Крестор® 1 раз/сут. 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.

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

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

Пациентам пожилого возраста не требуется коррекция дозы.

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

Пациенты с печеночной недостаточностью: Крестор® противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе.

Этнические группы. При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди японцев и китайцев. Следует учитывать данный факт при назначении препарата Крестор® данным группам пациентов. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы.

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

Побочное действие:

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

Определение частоты побочных реакций: часто (> 1/100, < 1/10); нечасто (> 1/1000, < 1/100); редко (> 1/10 000, < 1/1000); очень редко (< 1/10 000), включая отдельные сообщения.

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

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

Со стороны ЦНС: часто - головная боль, головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: часто - запор, тошнота, боли в животе; редко - панкреатит.

Со стороны кожных покровов: нечасто - кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - миалгия; редко - миопатия (включая миозит), рабдомиолиз.

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

Со стороны костно-мышечной системы: при применении препарата Крестор® во всех дозах, особенно в дозах более 20 мг - миалгия, миопатия (включая миозит); в редких случаях - рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее.

Дозозависимое повышение уровня 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 ВГН) терапию следует приостановить.

Со стороны печени: дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.

Лабораторные показатели: повышение концентрации глюкозы, биллирубина, активности ГГТ, ЩФ, нарушения функции щитовидной железы.

Прочие: часто - астенический синдром.

Постмаркетинговое применение

Со стороны пищеварительной системы: очень редко - желтуха, гепатит; редко - повышение активности печеночных трансаминаз; неуточненной частоты - диарея.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко - артралгия; неуточненной частоты - иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Со стороны ЦНС: очень редко - полиневропатия, потеря памяти.

Со стороны дыхательной системы: неуточненной частоты - кашель, одышка.

Со стороны мочевыводящей системы: очень редко - гематурия.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: неуточненной частоты - синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны репродуктивной системы: неуточненной частоты - гинекомастия.

Прочие: неуточненной частоты - периферические отеки.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения, сексуальная дисфункция. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов.

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.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Крестор® противопоказан при беременности и в период лактации (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 кормления прием препарата необходимо прекратить

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев. 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 (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 Cmax розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина. Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратами, возможно фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты 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. При одновременном приеме препарата с гсмфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в дозе более 1 г/сут пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Эзетимиб: одновременное применение препарата Крестор® и эзетимиба не сопровождалось изменением AUC и Cmax обоих лекарственных препаратов.

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 Cmax розувастатина соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ при лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией не рекомендуется.

Антациды: одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминий и магния

гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин: одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC0-24 розувастатина на 20% и Cmax 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 следует учитывать при подборе дозы плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению препарата Крестор® 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.

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.

Особые указания и меры предосторожности:

Влияние на почки. У пациентов, получавших высокие дозы препарата Крестор® (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая, в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболеваний 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 Крестор® во всех дозах, особенно в дозах более 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях - рабдомиолиз.

Определение КФК. Определение уровня 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 исходный уровень КФК существенно повышен (в 5 раз выше ВГН), 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 ВГН).

До начала терапии. При назначении препарата Крестор®, также как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза, необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

Во время терапии. Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно повышена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже, если активность КФК в 5 раз меньше по сравнению с ВГН).

Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Крестор® 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 во время лечения или при прекращении приема статинов, в т.ч. розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной системы и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме препарата Крестор® 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 Крестор® и гемфиброзила. Следует тщательно взвесить соотношение риска и возможной пользы при

совместном применении препарата Крестор® и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием препарата Крестор® в дозе 40 мг совместно с фибратами. Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Крестор® 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 Крестор® следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность 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 препаратом Крестор®.

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.

Ингибиторы протеазы ВИЧ. Не рекомендуется совместное применение препарата с ингибиторами протеазы ВИЧ.

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 типа. У пациентов с концентрацией глюкозы от 5.6 до 6.9 ммоль/л терапия препаратом Крестор® ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Крестор® 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).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Krestor