Розистарк



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Розувастатин

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "10" на одной стороне и "15" на другой стороне.

	1 таб.
розувастатин кальция	10.4 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 89.64 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 42.685 мг, кросповидон - 6 мг, магния стеарат - 1.275 мг.

Состав оболочки: лактозы моногидрат - 1.8 мг, гипромеллоза - 1.26 мг, титана диоксид - 1.0778 мг, триацетин - 0.36 мг, хинолин желтый - 0.0022 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "20" на одной стороне и "15" на другой стороне.

	1 таб.
розувастатин кальция	20.8 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 179.28 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 85.37 мг, кросповидон - 12 мг, магния стеарат - 2.55 мг.

Состав оболочки: лактозы моногидрат - 3.6 мг, гипромеллоза - 2.52 мг, титана диоксид - 2.1555 мг, триацетин - 0.72 мг, хинолин желтый - 0.0045 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "40" на одной стороне и "15" на другой стороне.

	1 таб.
розувастатин кальция	41.6 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	40 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 229.645 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 109.355 мг, кросповидон - 16 мг, магния стеарат - 3.4 мг.

Состав оболочки: лактозы моногидрат - 4.8 мг, гипромеллоза - 3.36 мг, титана диоксид - 2.874 мг, триацетин - 0.96 мг, хинолин желтый - 0.006 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Гиполипидемический препарат из группы статинов. Селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы - фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А в мевалоновую кислоту, которая является предшественником холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (Хс) и катаболизм ЛПНП.

Розувастатин увеличивает число рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что приводит к ингибированию синтеза ЛПОНП, уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенное содержание Хс-ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию 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 1 недели после начала терапии препаратом, через 2 недели лечения достигает 90% от максимального возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается через 4 недели лечения и поддерживается при дальнейшем регулярном применении препарата.

Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без симптомов гипертриглицеридемии, вне зависимости от их расовой принадлежности, пола или возраста, а также при лечении пациентов с сахарным диабетом и наследственной формой семейной гиперхолестеринемии.

Препарат эффективен у пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация Хс-ЛПНП около 4.8 ммоль/л). У 80% таких пациентов, получавших 10 мг розувастатина, концентрация достигает целевых значений уровня Хс-ЛПНП, установленных Европейским сообществом по исследованию атеросклероза - менее 3 ммоль/л. У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах от 20 до 80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля.

В результате титрования доз 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, соответствующее целевым нормам руководства Европейского сообщества по исследованию атеросклероза.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах 20 и 40 мг, среднее снижение концентрации Хс-ЛПНП составляет 22%. У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, принимавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг 1 раз/сут в течение 6 недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания ТГ и с никотиновой кислотой (более 1 г/сут) в отношении содержания Хс-ЛПВП. У пациентов с низким риском развития ИБС (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10%), со средней концентрацией Хс-ЛПНП 4 ммоль/л (154.5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом, который оценивался по толщине комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМ), розувастатин в дозе 40 мг/сут значительно замедлял скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием - 0.0145 мм/год (95% доверительный интервал (CI): от -0.0196 до -0.0093; p <0.001). Исследование проводилось у пациентов с низким риском ИБС, для которых доза 40 мг

не является рекомендованной. Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты проведенного исследования по применению статинов для первичной профилактики показали, что розувастатин существенно уменьшал риск развития сердечно-сосудистых осложнений со снижением относительного риска на 44%. Эффективность терапии была отмечена через 6 месяцев применения препарата. Отмечено статистически значимое снижение на 48% комбинированного критерия, включающего смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульт и инфаркт миокарда, уменьшение на 54% возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда и на 48% - фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20% в группе розувастатина. Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, был схож с профилем безопасности в группе плацебо.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

C_{max} розувастатина в плазме крови достигается через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

V_d розувастатина составляет примерно 134 л. Около 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Розувастатин поглощается преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза Хс и метаболизма Хс-ЛПНП.

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Изменений фармакокинетических параметров при приеме препарата несколько раз в сутки не отмечается.

Метаболизм

Подвергается ограниченному метаболизму (примерно 10%). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма изоферментами системы цитохрома P450. CYP2C9 является основным изоферментом, участвующем в метаболизме розувастатина, в то время как изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметил-розувастатин, который на 50% менее активен, чем розувастатин, и лактоновые метаболиты, которые являются фармакологически неактивными. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное - его метаболитами.

Выведение

Примерно 90% от принимаемой дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин), оставшаяся часть выводится почками. $T_{1/2}$ составляет примерно 19 ч. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21.7%). Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розувататина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени плазменная концентрация розувастатина или N-дисметил-розувастатина существенно не меняется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметил-розувастатина в 9 раз выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности (7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью) не выявлено увеличение $T_{1/2}$ розувастатина. Однако у 2 пациентов (8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) было отмечено увеличение $T_{1/2}$ примерно в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с оценкой более чем 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры розувастатина.

Сравнительные исследования фармакокинетики показали приблизительно двукратное увеличение среднего значения AUC и T_{max} у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с показателями у представителей европеоидной расы. У индусов было отмечено повышение среднего значения AUC и T_{max} примерно в 1.3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди представителей европеоидной и негроидной расы.

Показания к применению:

— первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксону, включая семейную гетерозиготную

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

— гомозиготная форма наследственной гиперхолестеринемии в качестве дополнения к диете и другой липиднижающей 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;

— снижение риска основных сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистой смерти, инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии и артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов с наличием факторов повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза (таких как, повышенная концентрация С-реактивного белка, возраст, артериальная гипертензия, низкая концентрация Хс-ЛПВП, курение и семейный анамнез раннего начала ИБС);

— 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 развития ИБС).

Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Артериальная реваскуляризация
- Атеросклероз
- Гипертензия
- Гипертриглицеридемия
- Гиперхолестеринемия
- Инсульт
- Стенокардия
- Холера

Противопоказания:

Для таблеток 10 и 20 мг

— заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;

— почечная недостаточность тяжелой степени (КК <30 мл/мин);

— миопатия;

— одновременный прием циклоспорина;

— пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;

— женщины репродуктивного возраста, не применяющие надежные средства контрацепции;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (поскольку препарат содержит лактозу);

— повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата.

Для таблеток 40 мг

— заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;

— почечная недостаточность средней степени тяжести (КК <60 мл/мин);

— миопатия;

— одновременный прием циклоспорина;

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

— гипотиреоз;

— личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;

— чрезмерное употребление алкоголя;

— состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;

— одновременный прием фибратов;

— женщины детородного возраста, не применяющие надежные средства контрацепции;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— пациенты монголоидной расы;

— непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (поскольку препарат содержит лактозу);

— повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата.

С осторожностью:

Для таблеток 10 и 20 мг

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз; указание в личном или семейном анамнезе на наследственные мышечные заболевания, указание в анамнезе на мышечную токсичность при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; возраст старше 70 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения; неконтролируемая эпилепсия; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременный прием фибратов.

Для таблеток 40 мг

Почечная недостаточность средней степени тяжести (КК >60 мл/мин); возраст старше 70 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения; неконтролируемая эпилепсия.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не измельчая. Препарат можно принимать в любое время суток независимо от приема пищи.

Перед началом лечения пациенту следует начать соблюдать диету с применением продуктов с низким содержанием холестерина, которая должна быть продолжена и во время всего периода лечения.

Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от целей терапии и ответа на лечение, учитывая современные общепринятые рекомендации по целевым концентрациям липидов.

При необходимости применения препарата в дозе 5 мг рекомендуется использовать розувастатин в другой лекарственной форме или дозировке, например таблетки по 5 мг или таблетки по 10 мг с риской (таблетку в дозе 10 мг следует разделить на две части по риске).

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг или 10 мг 1 раз/сут как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на применение данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать уровень холестерина у каждого конкретного пациента и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. При необходимости через 4 недели доза может быть увеличена.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при применении препарата в дозе 40 мг, по сравнению с более низкими дозами препарата, титрование до максимальной дозы 40 мг в течение 4 недель терапии может проводиться только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при применении препарата в дозе 20 мг не был достигнут желаемый эффект терапии, и которые будут находиться под наблюдением врача.

При назначении препарата в дозе 40 мг рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом. Не рекомендуется назначение препарата в дозе 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу.

После 2-4 недель терапии и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости дозу следует скорректировать.

Дозу препарата следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата должна составлять 5 мг 1 раз/сут. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата так, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами" Таблицу 1).

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 <30 мл/мин)** применение препарата противопоказано. **Пациентам с умеренным нарушением функции почек** рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Препарат в дозе 40 мг противопоказан пациентам с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин).

Препарат противопоказан **пациентам с заболеваниями печени в активной фазе**.

У **пациентов монголоидной расы** возможно повышение системной концентрации розувастатина. Следует учитывать данный факт при назначении препарата данным группам пациентов. При назначении препарата в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано.

При назначении препарата в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для **пациентов с предрасположенностью к миопатии** составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано.

Побочное действие:

Побочные эффекты, связанные с приемом препарата Розистарк, обычно умеренно выраженные и проходят самостоятельно. Частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Для обозначения частоты побочных эффектов используется следующая классификация: часто (>1/100 и <1/10), нечасто (>1/1000 и <1/100), редко (>1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000), неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Со стороны иммунной системы: редко - повышенная чувствительность, включая ангионевротический отек.

Со стороны ЦНС: часто - головная боль, головокружение; очень редко - полиневропатия, потеря памяти.

Со стороны системы кроветворения: неуточненной частоты - тромбоцитопения.

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

Со стороны печени: при применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев это повышение незначительно, бессимптомно и временно.

Со стороны эндокринной системы: часто - сахарный диабет 2 типа, нарушения функции щитовидной железы.

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

Действие на скелетные мышцы, вызывающие миалгию, миопатию (включая миозит) и в редких случаях - рабдомиолиз с развитием или без развития острой почечной недостаточности, наблюдалось у пациентов, принимавших любую дозу розувастатина, в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг. Дозозависимое повышение активности КФК выявлено у пациентов, принимавших розувастатин, но в большинстве случаев эти проявления были

незначительными, бессимптомными и временными. В случае повышение активности КФК более чем в 5 раз по сравнению с ВГН терапия должна быть приостановлена.

Со стороны мочевыделительной системы: при приеме розувастатина может наблюдаться протеинурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия или наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдаются менее чем у 1% пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3% пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг. Незначительное изменение количества белка в моче, выраженное в изменении от нулевого уровня или наличия следов до уровня +, наблюдалось при приеме препарата в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась и самостоятельно проходила в процессе лечения. При анализе данных клинических исследований не выявлена причинная связь между протеинурией и острыми или прогрессирующими заболеваниями почек.

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

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: неуточненной частоты - гинекомастия.

Лабораторные показатели: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности ГГТ, ЩФ.

Прочие: часто - астенический синдром; неуточненной частоты - периферические отеки.

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

При длительном применении розувастатина сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких.

Передозировка:

Лечение: специфической терапии при передозировке розувастатином не существует. В случае передозировки рекомендуется проводить симптоматическое лечение и поддерживающие функции жизненно важных органов и систем мероприятия. Следует контролировать функцию печени и активность КФК. Гемодиализ в данном случае, вероятно, малоэффективен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Розистарк противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Женщинам репродуктивного возраста следует применять надежные и адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина имеют большое значение для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных.

В случае диагностирования беременности в процессе терапии применение препарата следует немедленно прекратить.

Данные о выделении розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного вскармливания прием препарата следует прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Ингибиторы транспортных белков: розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. Таблицу 1 и разделы "Способ применения и дозы" и "Особые указания").

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина увеличилось в 7 раз по сравнению со значениями, полученными у здоровых добровольцев. Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз. Одновременное применение препаратов не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Антагонисты витамина К: как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно непрямые антикоагулянты (например, варфарин или другие кумариновые антикоагулянты) может привести к увеличению протромбинового времени и МНО. Отмена розувастатина или снижение дозы может вызвать уменьшение МНО. В таких случаях следует проводить мониторинг МНО.

Эзетимиб: при одновременном применении розувастатина и эзетимиба не наблюдается изменения AUC или C_{max}

обоих препаратов.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} и AUC розувастатина. На основании данных исследования специфического взаимодействия не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и никотиновая кислота в липидснижающих дозах (1 г или более в сутки) при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы увеличивали риск возникновения миопатии, возможно, в связи с тем, что они могут вызвать миопатию и при применении в качестве монотерапии. Одновременный прием 40 мг розувастатина и фибратов противопоказан. При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом и другими липидснижающими средствами в дозе более 1 г/сут начальная доза препарата Розистарк не должна превышать 5 мг.

Ингибиторы протеазы ВИЧ: несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. В фармакокинетическом исследовании при одновременном приеме 20 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев выявлено повышение в 2 раза $AUC_{(0-24)}$ и в 5 раз C_{max} розувастатина. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ при лечении пациентов с ВИЧ не рекомендуется.

Антациды: одновременный прием розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия или магния гидроксид, может привести к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50%. Это действие выражено слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучалась.

Эритромицин: одновременный прием розувастатина и эритромицина может привести к уменьшению $AUC_{(0-t)}$ розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина - на 30%. Подобное взаимодействие может быть вызвано усилением моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина.

Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия: одновременный прием розувастатина и пероральных контрацептивов может привести к увеличению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34%, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации следует учитывать при выборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и заместительной гормональной терапии отсутствуют, поэтому, нельзя исключать аналогичное действие при применении данного сочетания. Однако такая комбинация препаратов широко использовалась в ходе проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Изоферменты цитохрома P450: результаты проведенных исследований in vitro и in vivo показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является достаточно слабым субстратом для этих изоферментов. Не было выявлено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). Современное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически значимо). Поэтому какое-либо взаимодействие лекарственных средств, связанное с метаболизмом цитохрома P450, не ожидается.

Другие лекарственные средства: не ожидается клинически значимого взаимодействия при одновременном применении розувастатина и дигоксина.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза/сут, 6 мес	10 мг 1 раз/сут, 10 дней	Увеличение в 7.1 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз/сут, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3.1 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 17 дней	20 мг 1 раз/сут, 7 дней	Увеличение в 2.1 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза/сут, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1.9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз/сут, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1.6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 7 дней	10 мг 1 раз/сут, 7 дней	Увеличение в 1.5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза/сут, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1.4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза/сут	Нет данных	Увеличение в 1.4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз/сут, 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1.4 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут, 14 дней	Увеличение в 1.2 раза
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза/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/сут, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза/сут, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампин 450 мг 1 раз/сут, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза/сут, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз/сут, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза/сут, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза/сут, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%

Особые указания и меры предосторожности:

Почки

Протеинурия, преимущественно канальцевого происхождения, отмечалась у пациентов при приеме розувастатина в высоких дозах, в особенности 40 мг, которая в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не означает возникновения острого или прогрессирующего заболевания почек. Частота серьезных нарушений функции почек повышается при приеме 40 мг розувастатина. У таких пациентов во время лечения препаратом Розистарк рекомендуется контролировать показатели функции почек.

Опорно-двигательный аппарат

При применении препарата Розистарк во всех дозировках, и, в особенности при приеме препарата в дозе, превышающей 20 мг, выявилась миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз. В очень редких случаях возникал рабдомиолиз при одновременном приеме эзетимиба и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В этом случае нельзя исключить фармакологического воздействия препаратов, поэтому одновременно эти препараты следует применять с осторожностью. При приеме препарата Розистарк в дозе 40 мг частота случаев возникновения рабдомиолиза увеличивается.

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 результатов. Если исходный уровень КФК существенно повышен (более чем в 5 раз выше ВГН), то через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторное измерение подтверждает исходный уровень КФК (в 5 раз выше по сравнению с ВГН).

До начала терапии

Розистарк, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

— почечная недостаточность;

— гипотиреоз (для дозы 40 мг);

— указание в личном или семейном анамнезе на наличие мышечных заболеваний (для дозы 40 мг);

— указание в анамнезе на миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов (для дозы 40 мг);

— злоупотребление алкоголем (для дозы 40 мг);

— возраст старше 70 лет;

— состояния, сопровождающиеся увеличением концентрации препарата в плазме крови (для дозы 40 мг);

— одновременный прием фибратов (для дозы 40 мг).

У таких пациентов следует оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и осуществлять клиническое наблюдение на протяжении всего курса лечения.

Во время терапии

Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов следует обязательно осуществлять контроль активности КФК. Лечение следует прекратить, если активность КФК более чем в 5 раз превысила ВГН или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт, даже, если активность КФК в 5 раз меньше ВГН. Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розистарк или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Регулярный 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 систем, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при применении розувастатина и сопутствующей терапии. Однако, сообщалось об увеличении случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы совместно с производными фиброевой кислоты (включая гемфиброзил), циклоспорин, никотиновую кислоту, противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и антибиотики из группы макролидов. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому, одновременный прием розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Следует тщательно оценить соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина с фибратами или никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (более 1 г/сут). Противопоказан одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов. Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розистарк необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости требуется коррекция дозы.

Не следует назначать препарат пациентам с острыми, тяжелыми заболеваниями, позволяющими предположить миопатию, или с возможным развитием вторичной почечной недостаточности (например, сепсис, артериальная гипертензия, хирургическое вмешательство, травма, метаболический синдром, судороги, эндокринные нарушения, водно-электролитные нарушения).

Печень

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, Розистарк следует с особой осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем или имеющим указание на заболевания печени в анамнезе. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Если активность печеночных трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН, следует прекратить прием препарата Розистарк или уменьшить дозу препарата. Частота выраженности нарушений функции печени, связанных, в основном, с повышением активности печеночных трансаминаз, повышается при приеме 40 мг препарата.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапию основного заболевания следует проводить до начала лечения розувастатином.

Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований выявлено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов китайского и японского происхождения по сравнению с показателями, полученными среди пациентов - представителей европеоидной расы.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Одновременное применение розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ не рекомендуется.

Лактоза

Не следует применять препарат 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, сухой кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет

Для пациентов с концентрацией глюкозы от 5.6 до 6.9 ммоль/л применение розувастатина приводит к повышенному риску развития сахарного диабета 2 типа.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния розувастатина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводились. На основании фармакодинамических свойств препарата можно предположить, что розувастатин не должен оказывать такого воздействия, однако, необходимо учитывать, что во время лечения может возникнуть головокружение.

При нарушениях функции почек

Противопоказан при почечной недостаточности средней степени тяжести (КК <60 мл/мин) - для таблеток 40 мг, тяжелой степени (КК <30 мл/мин) - для таблеток 10 и 20 мг.

С осторожностью следует применять препарат в дозе 40 мг при КК >60 мл/мин.

При нарушениях функции печени

Противопоказан при заболеваниях печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН.

С осторожностью назначают препарат при указаниях в анамнезе на заболевания печени.

Применение в пожилом возрасте

С осторожностью следует применять препарат у пациентов в возрасте старше 70 лет.

Применение в детском возрасте

Применение препарата противопоказано в детском и подростковом возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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