

Рифампицин 450 мг 1 раз в сут., 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сут., 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%
Симепревир 152 мг 1 раз в сут., 7 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,8 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К: начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению Международного Нормализованного Отношения (МНО). Отмена розувастатина или снижение дозы препарата может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия: одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает АУС этинилэстрадиола и АУС норгестрела на 26% и 34%, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению препарата Розуфаст 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.

Особые указания

Со стороны мочевыделительной системы

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

Со стороны опорно-двигательного аппарата

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

Определение активности креатинфосфокиназы

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше 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 Розуфаст, также как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза (см. раздел "С осторожностью"), необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

Во время терапии

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно увеличена (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 Розуфаст 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 и при прекращении приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммуносупрессивными средствами

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме препарата Розуфаст 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 (более 1 г/сутки), 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 назначение препарата Розуфаст и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата Розуфаст и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты (более 1 г/сутки). Противопоказан приём препарата Розуфаст в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы лекарственного взаимодействия», «Противопоказания»). Через 2-4 недели после начала лечения и/или при увеличении дозы препарата Розуфаст 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 Розуфаст следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю норму дозы. У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом Розуфаст.

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 - европейцев (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 и другие виды взаимодействия»).

Лактоза

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

Интерстициальное заболевание лёгких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение веса и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет 2-го типа

У пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия препаратом Розуфаст ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Розуфаст на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития головокружения).

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой 5, 10, 20 мг.

По 10 таблеток в блистер Ал/Ал.

По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

Производитель/Фасовщик/Упаковщик/Выпускающий контроль качества

БайФА ФАРМАСЬЮТИКАЛ ЛТд., Индия

№ 147, Мадхаварам Редхиллз Хай Роад, Грантилон Вилледж, Вадакари Пост, Ченнай – 600 052, Индия

Производитель/Фасовщик

БайФА ФАРМАСЬЮТИКАЛ ЛТд., Индия

№ 147, Мадхаварам Редхиллз Хай Роад, Грантилон Вилледж, Вадакари Пост, Ченнай – 600 052, Индия

Упаковщик/Выпускающий контроль качества

ООО «РОЗЛЕКС ФАРМ», Россия

171261, Тверская обл., Конаковский район, пгт. Редкино, ул. Заводская, д. 1

Владелец регистрационного удостоверения

Скан Биотек Лимитед, Индия

Претензии потребителей направлять по адресу:

Представительство компании «Роутек Лимитед» (Великобритания) в России:

119571, г. Москва, просп. Вернадского, д. 94, корп. 5, офис 1.

Тел.: +7 (495) 660 44 71

О развитии нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, сообщать:

119571, г. Москва, просп. Вернадского, д. 94, корп. 5, офис 1

Телефон бесплатной горячей линии:

8-800-600-51-77

e-mail: py@rowtechrus.ru

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РОЗУФАСТ

Регистрационный номер: ЛП-004119

Торговое название: Розуфаст

Международное непатентованное название: розувастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: розувастатин кальция (в пересчете на розувастатин) 5,2 мг (5,0 мг), 10,4 мг (10,0 мг), 20,8 мг (20,0 мг).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 82,525 мг, 165,05 мг, 330,1 мг, кальция фосфат 6,25 мг, 12,5 мг, 25,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 2,50 мг, 5,0 мг, 10,0 мг, кросповидон 1,50 мг, 3,0 мг, 6,0 мг, бутилгидрокситолуол 0,025 мг, 0,05 мг, 0,1 мг, тальк 1,50 мг, 3,0 мг, 6,0 мг, магия стеварат 0,50 мг, 1,0 мг, 2,0 мг; *Оболочки таблеток:* опадрай II желтый (31К82825) (гипрометеллоза (28,000 %), титана диоксид (20,300 %), лактозы моногидрат (40,000 %), триацетин (8,000 %), краситель железа оксид желтый (3,700 %) 2,0 мг/-/-; опадрай II розовый (31К84972) (гипрометеллоза (28,000 %), титана диоксид (23,400 %), лактозы моногидрат (40,000 %), триацетин (8,000 %), краситель красный (0,600 %) - /4,0 мг/6,0 мг.

Описание

Дозировка 5 мг:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета

На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета

Дозировка 10 мг:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета

На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета

Дозировка 20 мг:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с риской на одной стороне

На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гиполипидемическое средство-ГМГ-КоА- редуктазы ингибитор

Код АТХ: С10АА07

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалоновую кислоту, предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина, является печень, где осуществляется синтез холестерина (ХС) и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Розувастатин увеличивает число "печеночных" рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Фармакодинамика

Розувастатин 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-1 (АпоА-1) (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 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.

Доза	Кол-во пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-нелПВП	Апо В	Апо А-1
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 мг	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
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

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
5 мг	25	-21	-28	-24	3	-29	-25	-24
10 мг	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20 мг	27	-37	-31	-34	2	-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 т.ч. у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по классификации Фредриксона (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 20-80 мг, отмечается положительная динамика показателя липидного профиля. После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии), отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53%.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих розувастатин в дозе 20 мг и 40 мг, среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляет 22%.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении концентрации триглицеридов и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) в отношении концентрации ХС-ЛПВП.

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь.

Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

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

Метаболизм

Подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма 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 неактивны. 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. Плазменный период полувыведения (Т ½) составляет примерно 19 часов. Т½ не изменяется при увеличении дозы розувастатина. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс "печеночного" захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность

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

Особые популяции пациентов

Возраст и пол

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

Этнические группы

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы АUC (площадь 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 европейцами; у индийских пациентов показано увеличение медианы АUC и C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европейцев и представителей негроидной расы.

Почечная недостаточность

У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентраций розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин.) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличение Т½ розувастатина у пациентов с 7-ю баллами и ниже по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с 8-ю и 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение Т½, по крайней мере, в 2 раза. 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 ОАТР1В1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эфлюксорный транспортёр). У носителей генотипов SLC01B1 (OATP1B1) с.521СС и ABCG2 (BCRP) с.421АА отмечалось увеличение экспозиции (АUC) к розувастатину в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLC01B1 с.521ТТ и ABCG2 с.421СС.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (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 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 ЛПНП.

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для препарата Розуваст в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг:

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН))
- выраженные тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин.)
- миопатия
- одновременный приём циклоспорина
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции
- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу)
- детский возраст до 18 лет

Для препарата Розуваст в суточной дозе 40 мг:

- повышенная чувствительность к розувастатину или лобому из компонентов препарата
- одновременный приём циклоспорина
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции
- заболевание 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 умеренной степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);
 - гипотиреоз;
 - личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
 - миотоксичность на фоне приёма других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
 - чрезмерное употребление алкоголя;
 - состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
 - одновременный приём фибратов;
- применение пациентами азиатской расы;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу)
- детский возраст до 18 лет

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Для препарата Розуваст 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 (азиатская раса); одновременное назначение с фибратами (см. раздел "Фармакокинетика"); заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Для препарата Розуваст в суточной дозе 40 мг:

Почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Розуваст противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. Женщины детородного 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 диагностирования беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно. Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить (см. раздел "Противопоказания").

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

До начала терапии препаратом Розуваст пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым концентрациям липидов. Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Розуваст 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 дозы 40 мг, по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел "Побочное действие"), увеличение дозы до 40 мг, после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4-х недель терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме дозы 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением специалиста (см. раздел "Особые указания"). Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг. Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. После 2-4-х недель терапий /или/ при повышении дозы препарата Розуваст необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Пожилые пациенты

Не требуется коррекции дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин.) применение препарата Розуваст противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг пациентам с умеренными нарушениями функции почек (КК 30-60 мл/мин.) (см. раздел "Особые указания" и "Фармакодинамика"). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Розуваст противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. радел "Противопоказания").

Особые популяции. Этнические группы

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

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLC01B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLC01B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC. Для пациентов-носителей генотипов SLC01B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Розуваст составляет 5 мг один раз в сутки (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»).

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 до 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг (см. раздел "Противопоказания").

Сопутствующая терапия

Розувастин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При одновременном применении препарата Розуваст с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром /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 «Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»).

Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением одновременно с препаратом Розуваст.

В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Розуваст. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Розуваст и рассмотреть возможность снижения дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Розуваст, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. Частота возникновения нежелательных эффектов представлена следующим образом в соответствии с классификацией всемирной организации здравоохранения: часто (>1/100, < 1/10); нечасто (> 1/1000, <1/100); редко (> 1/10 000, < 1/1 000); очень редко (< 1/10 000), включая отдельные сообщения; неуточненной частоты (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных)

Иммунная система

Редко: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек

Эндокринная система

Часто: сахарный диабет 2-го типа

Со стороны центральной нервной системы/

Часто: головная боль, головокружение

Со стороны пищеварительного тракта

Часто: запор, тошнота, боли в животе

Редко: панкреатит

Со стороны кожных покровов

Нечасто: кожный зуд, кожная сыпь, крапивница

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Часто: миалгия

Редко: миопатия (включая миозит), рабдомиолиз

Прочие

Часто: астенический синдром

Со стороны мочевыводящей системы

У пациентов, получавших Розуваст, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1% пациентов, получающих 10 - 20 мг препарата, и у приблизительно 3% пациентов, получающих 40 мг препарата. Незначительное изменение количества белка в моче отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирующая существующего заболевания почек.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

При применении препарата Розуваст во всех дозах и, в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно- двигательный аппарат: миалгия, миопатия (включая миозит), в редких случаях - рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее.

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

Со стороны печени

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

Лабораторные показатели

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

Постмаркетинговое применение

Со стороны системы кроветворения

Неуточненной частоты: тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительного тракта

Очень редко: желтуха, гепатит

Редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз

Неуточненной частоты: диарея.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Очень редко: артралгия

Неуточненной частоты: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия

Со стороны центральной нервной системы

Очень редко: потеря или снижение памяти

Неуточненной частоты: периферическая нейропатия

Со стороны дыхательной системы/

Не уточненной 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 и молочной железы/

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, гипергликемия, повышение концентрации гликозирированного гемоглобина. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов (см. раздел «Особые указания»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при одновременном приеме нескольких суточ-ных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются. Лечение: специфического лечения при передозировке розувастатином не существует. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходимо контролировать функции печени и уровня активности КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия
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 крови и повышенным риском миопатии (см. таблицу 3 и разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев (см. таблицу 3). Прием препарата Розуваст не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Розуваст противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ): несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. таблицу 3). Фармакокинетические исследования 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 AUC⁽⁰⁻²⁴⁾ и C_{max} розувастатина соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания», таблицу 3).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит, к увеличению в 2 раза максимальной концентрации розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратами, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (более 1 г/сутки) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии (см. раздел "Особые указания"). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг, прием в дозе 40 мг противопоказан при совестном назначении с фибратами (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Зетимиб: одновременное применение препарата Розуваст в дозе 10 мг и зетимибом в дозе 10 мг не сопровождалось изменением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (увеличение AUC розувастатина в 1,2 раза, см. таблицу 3). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между препаратом Розуваст и зетимибом.

Антациды: одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминий и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин: одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC 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 ферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

Фузидовая кислота: исследований по изучению взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводилось. Как и при приеме других статинов, были получены постмаркетинговые сообщения о случаях рабдомиолиза при одновременном применении розувастатина с фузидовой кислоты. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами. При необходимости, возможно временное прекращение приема розувастатина.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 3).
Дозу препарата Розуваст следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением одновременно с препаратом Розуваст. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Розуваст должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розуваст так, чтобы ожидаемая экспозиция к розувастатину не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Розуваст при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

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

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сутки 6 мес.	10 мг 1 раз в сут., 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Атазанавир 300 мг / ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Лопинавир 400 мг / ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней	20 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбогап 75 мг 1 раз в сут., 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг / ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 7 дней	10 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг / ритонавир 200 мг 2 раза в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сут.	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сут., 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Зетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней	10 мг 1 раз в сут., 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Фосампренавир 700 мг / ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг в сут., 7дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза в сут., 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сут., 7 дней	10 мг в сут., 7дней	Без изменений