
Листок-вкладыш
(одновременно инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства)

РОКСЕРА® Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Торговое название
Роксера®

Общая характеристика
Международное непатентованное название
Розувастатин

Описание
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, со скошенными краями и выгравированным числом 5 на одной стороне.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, со скошенными краями и выгравированным числом 10 на одной стороне.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг: круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, со скошенным краем.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг: двояковыпуклые таблетки капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Состав
Одна таблетка содержит
Активное вещество: розувастатина кальция 5.21 мг, 10.42 мг, 20.83 мг или 41.66 мг, что эквивалентно розувастатина 5 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг, соответственно.
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.
Пленочная оболочка: основной сополимер бутилированного метакрилата, макрогол 6000, титана диоксид Е171, лактозы моногидрат.

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Фармакотерапевтическая группа и код классификации лекарственного средства
Гипохолестеринемические и гипотриглицеридемические препараты. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. Розувастатин.
Код АТХ: С10АА07

Фармакологические свойства
Механизм действия
Розувастатин является селективным и конкурентным ингибитором ГМГ-КоА редуктазы - фермента, лимитирующего скорость превращения 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А в мевалонат, предшественник холестерина. Основным местом действия препарата является печень - орган-мишень гипохолестериновой терапии. Розувастатин увеличивает число рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток печени, повышает захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее число ЛПОНП и ЛПНП.
Фармакодинамика
Розувастатин снижает повышенное содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ХС и ТГ) и повышает содержание

холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Препарат также снижает количество аполипопротеина В (апо В), холестерина не-липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности (ТГ ЛПОНП) и увеличивает содержание аполипопротеина А1 (апо А1). Роксера также уменьшает соотношения: холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) / холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), общий холестерин (ХС) / холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин не-липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП) / холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), аполипопротеин В (апо В) / аполипопротеин А1 (апо А1).
Терапевтический эффект достигается в течение 1 недели после начала лечения. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается через 4 недели применения препарата и поддерживается при дальнейшем приеме.
Клиническая эффективность
Розувастатин является эффективным препаратом для лечения взрослых пациентов с гиперхолестеринемией, как при наличии, так и при отсутствии гипертриглицеридемии, независимо от расовой принадлежности, пола или возраста. Препарат эффективен в том числе и у особых групп населения, таких как больные сахарным диабетом или пациенты с семейной гиперхолестеринемией.
Розувастатин эффективен при лечении большинства пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типов (средний базовый уровень ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) согласно рекомендациям Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS; 1998).
В краткосрочных открытых клинических исследованиях с участием 42 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией оценивалась реакция на розувастатин в дозе 20 – 40 мг. Среднее снижение значения ХС-ЛПНП в выборке составило 22 %.

В клинических исследованиях с ограниченным числом пациентов показана совокупная эффективность по снижению уровня триглицеридов при применении розувастатина в комбинации с фенофибратом и увеличение уровня ХС ЛПВП при комбинированном применении розувастатина с ниацином.
Не было доказано, что применение розувастатина предотвращает заболевания, связанные с нарушением обмена липидов, например, ишемическую болезнь сердца; исследования по влиянию розувастатина на заболеваемость еще не завершены.
В многоцентровом, двойном, слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании (METEOR) розувастатин достоверно снижал темпы прогрессии максимальной толщины интимы-медиа сонной артерии (CIMT) на 12 участках сонной артерии в сравнении с плацебо. Прямой корреляции между уменьшением CIMT и снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний пока не продемонстрировано. Назначение препарата в дозе 40 мг показано только больным с тяжелой гирерхолестеринемией при высоком кардиоваскулярном риске.
Терапия розувастатином привела к значительному регрессу атеросклеротических поражений коронарных сосудов у больных, которым показана коронарная ангиография.
Дети
В двойном слепом рандомизированном многоцентровом плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании (n=176, 97 мужского и 79 женского пола) с последующей 40-недельной (n=173, 96 мужского и 77 женского пола) открытой фазой титрования дозы розувастатина, пациенты в возрасте 10–17 лет (II-V стадии по Таннеру, пациенты женского пола не менее 1 год после первой менструации) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией получали розувастатин в дозе 5, 10 или 20 мг или плацебо ежедневно в течение 12 недель, а затем все получали розувастатин ежедневно в течение 40 недель. При включении в исследование примерно 30% пациентов были в возрасте 10–13 лет и примерно 17%, 18%, 40%, и 25% находились на стадии II, III, IV и V по Таннеру, соответственно.
На фоне приема розувастатина по 5, 10 и 20 мг уровни ХС-ЛПНП снизились на 38,3%, 44,6% и 50,0%, соответственно, по сравнению с 0,7% при приеме плацебо.

В конце 40-недельной открытой фазы с титрованием до целевого значения, при дозировании до максимум 20 мг 1 раз в сутки, 70 из 173 пациентов (40,5%) достигли целевого уровня ХС-ЛПНП менее 2,8 ммоль/л.
После 52 недель исследуемого лечения не отмечено влияния на рост, вес, ИМТ или половое созревание. Данное исследование (n=176) не подходило для сравнения редких нежелательных лекарственных реакций.
В 2-годичном открытом исследовании с титрованием до целевого уровня розувастатин изучался у 198 детей в возрасте от 6 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (88 мужского и 110 женского пола, на <II–V стадиях по Таннеру). Начальная доза для всех пациентов составляла 5 мг розувастатина 1 раз в сутки. Пациентам в возрасте 6–9 лет (n=64) можно было титровать дозу до 10 мг 1 раз в сутки, а пациентам в возрасте 10–17 лет (n=134) – до максимальной дозы 20 мг 1 раз в сутки.
После 24 месяцев лечения розувастатином, среднеквадратичное процентное снижение от исходного значения НС-ЛПНП составило -43% (исходное значение: 236 мг/дл, месяц 24: 133 мг/дл). В обеих возрастных группах среднеквадратичное процентное снижение от исходных значений ХС-ЛПНП составило -43% (исходное значение: 234 мг/дл, месяц 24: 124 мг/дл), -45% (Исходное значение: 234 мг/дл, 124 мг/дл), и -35% (исходное значение: 241 мг/дл, месяц 24: 153 мг/дл) в возрастных группах от 6 до <10, от 10 до <14 и от 14 до <18 лет, соответственно.
На фоне приема розувастатина 5 мг, 10 мг или 20 мг также отмечено статистически достоверное среднее изменение от исходных значений следующих вторичных показателей липидов и липопротеинов: ХС-ЛПВП, ОХ, ХС-не-ЛПВП, ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, ОХ/ХС-ЛПВП, ТГ/ХС-ЛПВП, ХС-не-ЛПВП/ХС-ЛПВП, АроВ, АроВ/АроА-1. Каждое из этих изменений шло в направлении улучшения липидного ответа и сохранялось в течение 2 лет.
После 24 месяцев лечения не отмечалось влияния на рост, вес, ИМТ или половое созревание.
Применение розувастатина в дозе 20 мг 1 раз в сутки по сравнению с плацебо изучалось в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом перекрестном исследовании у 14 детей и подростков (в возрасте от 6 до 17 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Исследование включало активную 4-недельную вводную фазу с контролируемой диетой, в течение которой пациенты получали розувастатин в дозе 10 мг, перекрестную фазу, состоящую из 6-недельного периода лечения розувастатином 20 мг с предшествующим или последующим 6-недельным периодом приема пласебо, и 12-недельную поддерживающую фазу, в течение которой все пациенты получали розувастатин 20 мг. Пациенты, которые при включении в исследование получали терапию эзетимибом или находились на аферезе, продолжали это лечение на протяжении всего исследования.
После 6 недель лечения розувастатином 20 мг отмечено статистически достоверное (p=0,005) снижение ХС-ЛПНП (22,3%, 85,4 мг/дл или 2,2 ммоль/л), по сравнению с плацебо. Наблюдалось статистически достоверное снижение ОХ (20,1%, p=0,003), ХС-не-ЛПВП (22,9%, p=0,003) и АроВ (17,1%, p=0,024). После 6 недель лечения розувастатином 20 мг, по сравнению с плацебо, наблюдалось также снижение показателей ТГ, ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, ОХ/ХС-ЛПВП, ХС-не-ЛПВП/ХС-ЛПВП и АроВ/АроА-1. Снижение ХС-ЛПЛП после 6 недель лечения розувастатином 20 мг с последующим 6-недельным периодом приема плацебо, сохранялось на протяжении 12 недель непрерывной терапии. У одного пациента отмечено дальнейшее снижение уровней ХС-ЛПНП (8,0%), ОХ (6,7%) и ХС-не-ЛПВП (7,4%) в течение последующих 6 недель терапии дозой, повышенной до 40 мг.
В течение длительного лечения в открытом режиме у 9 пациентов, получавших по 20 мг розувастатина на протяжении 90 недель, снижение ХС-ЛПНП сохранялось в пределах от -12,1% до -21,3%.
У 7 подходящих для оценки педиатрических и подростковых пациентов (в возрасте 8–17 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (см. выше), участвующих в открытом исследовании с принудительным титрованием дозы, процентное снижение уровней ХС-ЛПНП (21,0%), ОХ (19,2%), и ХС-не-ЛПВП (21,0%) от исходных значений после 6 недель лечения розувастатином 20 мг соответствовало наблюдаемому в вышеупомянутом исследовании у детей и подростков с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Фармакокинетика

Всасывание

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

Распределение

Розувастатин захватывается преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС ЛПНП. Розувастатин распределяется приблизительно в объеме 134 литра. Около 90 % препарата связывается с белками, главным образом с альбумином.

Метаболизм

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %). Метаболизм препарата *in vitro* исследовался в гепатоцитах человека. Показано, что розувастатин является слабым субстратом для метаболических процессов, опосредованных через систему цитохрома P450. Основным изоферментом цитохрома P450, вовлеченным в этот метаболический процесс, является CYP2C9, а изоферменты 2C19, 3A4 и 2D6 вовлечены в меньшей степени. Основные выделенные метаболиты - N-десметил и лактонные производные. N-десметиловый метаболит приблизительно на 50 % менее активен по сравнению с розувастатином, тогда как лактонные формы рассматриваются как клинически неактивные. Розувастатин обуславливает около 90 % ингибирующей активности циркулирующей ГМГ-КоА редуктазы.

Экскреция

Около 90 % от принятой дозы розувастатина выводится из организма в неизмененном виде с фекалиями (включая абсорбированный и не абсорбированный розувастатин). Около 5 % препарата экскретируется в неизмененном виде с мочой. Период полувыведения препарата из плазмы крови составляет около 20 часов. Период полувыведения не увеличивается при более высоких дозах. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 литров/час. Наряду с другими ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы поступление розувастатина в гепатоциты включает мембранный транспорт с помощью транспортера OATP-C (полипептид C, транспортирующий органические анионы). Этот транспортер играет важную роль в элиминировании розувастатина печенью.

Линейность

Системное действие розувастатина увеличивается пропорционально дозе. После многократного приема ежедневных доз препарата изменений фармакокинетических параметров не установлено.

Возраст и пол

Возраст и / или пол пациента не оказывают клинически значимого эффекта на фармакокинетику препарата.

Генетический полиморфизм

Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы, в том числе розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) существует риск увеличения экспозиции розувастатина. Носители полиморфизма SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA ассоциируются с увеличением экспозиции розувастатина (AUC) по сравнению с генотипами SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Это специфическое генотипирование в клинической практике не применяется, но для пациентов, которые, как известно, имеют данные типы полиморфизма, рекомендуется меньшая суточная доза розувастатина.

Показания к применению

Лечение гиперхолестеринемии

Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая гетерозиготную наследственную гиперхолестеринемию) или смешанная дислипидемия (тип IIb) у взрослых, подростков и детей старше 6 лет, в качестве дополнения к диете при неэффективности других, нефармакологических методов лечения (например, физические упражнения, снижение веса).

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия у взрослых, подростков и детей старше 6 лет, в качестве дополнения к диете и другой липидоснижающей терапии (например, метод ЛПНП-афереза), либо при неэффективности этих мер.

Профилактика сердечно-сосудистых событий
Профилактика основных сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска в качестве дополнения к коррекции других факторов риска.

Способ применения и дозировка
Перед началом лечения пациент должен быть переведен на стандартную диету с пониженным содержанием холестерина; пациенту следует продолжать придерживаться этой диеты в период лечения. Доза препарата устанавливается индивидуально, в зависимости от целей терапии, ответа пациента на лечение и в соответствии с действующим консенсусом по клиническим рекомендациям. Препарат может приниматься в любое время суток, независимо от приема пищи.
Лечение гиперхолестеринемии
Рекомендуемая начальная суточная доза составляет 5 - 10 мг один раз в день. Доза одинакова как для пациентов, впервые принимающих статины, так и переходящих с терапии другим ингибитором ГМГ-КоА редуктазы. При выборе стартовой дозы необходимо учитывать исходный индивидуальный уровень холестерина и существующий сердечно-сосудистый риск, а также потенциальный риск развития нежелательных реакций (смотрите далее).
При необходимости дозу можно увеличить через 4 недели. В свете повышения числа периодических сообщений о побочных реакциях на препарат, применяемый в дозе 40 мг, по сравнению с более низкими дозировками розувастатина, увеличение дозы до максимальной - 40 мг - должно рассматриваться только для пациентов с тяжёлой гиперлипидемией и высоким сердечно-сосудистым риском (в частности, при семейной гиперхолестеринемии), у которых не удаётся достичь целевых уровней липидов при приёме более низких доз, и которые будут находиться под наблюдением. Рекомендовано наблюдение специалистом при начальной дозе препарата 40 мг.
Профилактика сердечно-сосудистых событий
В исследовании по снижению риска сердечно-сосудистых событий использовалась доза розувастатина 20 мг в сутки.
Особые категории пациентов
Применение в педиатрии
Применение препарата у детей должно проводится только под наблюдением врачей-специалистов.
Дети и подростки в возрасте 6–17 лет (<II–V стадии по Таннеру)
Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия
У детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией начальная доза обычно составляет 5 мг в сутки.
- У детей в возрасте 6–9 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией обычный диапазон доз составляет 5–10 мг перорально 1 раз в сутки. Безопасность и эффективность доз, превышающих 10 мг, в данной популяции не изучались.
- У детей в возрасте 10–17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией обычный диапазон доз составляет 5–20 мг перорально 1 раз в сутки. Безопасность и эффективность доз, превышающих 20 мг, в данной популяции не изучались.

В соответствии с рекомендациями по лечению детей титрация дозы должна осуществляться с учетом индивидуальной реакции пациента на лечение и переносимости препарата (см. раздел 4.4). Перед началом лечения розувастатином дети и подростки должны быть переведены на стандартную гипохолестеринемическую диету, которой они должны придерживаться на протяжении всего периода лечения.
Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия
У детей в возрасте 6–17 лет с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией рекомендуемая максимальная доза составляет 20 мг 1 раз в сутки.

Рекомендуется начальная доза 5–10 мг 1 раз в сутки в зависимости от возраста, массы тела и предшествующего применения статинов. В соответствии с рекомендациями по лечению детей титрация дозы до максимальной, составляющей 20 мг 1 раз в сутки, должна осуществляться с учетом индивидуальной реакции пациента на лечение и переносимости препарата (см. раздел 4.4). Перед началом лечения розувастатином дети и подростки должны быть переведены на стандартную гипохолестеринемическую диету, которой они должны придерживаться на протяжении всего периода лечения.
Опыт применения доз, отличных от 20 мг, в этой популяции ограничен.
Таблетки 40 мг не подходят для применения у детей.
Пожилые пациенты
Пациентам в возрасте старше 70 лет рекомендуется начинать приём препарата с дозы 5 мг. Нет необходимости в дальнейшей коррекции дозы препарата относительно возраста пациента.
Пациенты с почечной недостаточностью
У пациентов с лёгкой или умеренно выраженной почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин) рекомендуемая стартовая доза составляет 5 мг. Таким пациентам дозы 40 мг и 30 мг - противопоказаны. Применение препарата Роксера у больных с тяжелой почечной недостаточностью противопоказано в любых дозировках.
Пациенты с печеночной недостаточностью
У пациентов с 7 баллами или менее по шкале Чайлд-Пью нет повышения системного воздействия розувастатина. Увеличение системного воздействия отмечено у пациентов с 8 - 9 баллами по шкале Чайлд-Пью. У таких пациентов следует принимать во внимание оценку почечной функции. Опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Препарат Роксера противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе.
Расовая принадлежность
Отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов азиатского происхождения. Рекомендуемая начальная доза для таких пациентов составляет 5 мг. Доза препарата 40 мг противопоказана данной категории пациентов.
Пациенты с предрасположенностью к миопатии
У пациентов с предрасположенностью к миопатии рекомендованная начальная доза препарата составляет 5 мг. Доза препарата 40 мг противопоказана некоторым лицам из указанной категории пациентов (раздел «Противопоказания»).

Побочное действие
Показано, что побочные реакции, связанные с препаратом Роксера, как правило, имеют мягкий и обратимый характер. В контролируемых клинических исследованиях менее чем 4 % больных, получавших розувастатин, были сняты с клинических испытаний вследствие отрицательных реакций на препарат.
Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы частота побочных реакций на лекарственное средство зависит, как правило, от дозы препарата.
Классификация частоты развития побочных эффектов согласно Всемирной организации здравоохранения: очень частые (≥1/10); частые (≥1/100, <1/10); нечастые (≥1/1.000, <1/100); редкие (≥1/10.000<1/1.000); очень редкие (<1/10.000), частота не известна (не может быть оценена по доступным данным).
Частота побочных эффектов перечислена для отдельных систем органов.
Нарушения со стороны иммунной системы
Редкие: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек
Эндокринные нарушения
Частые: сахарный диабет
Нарушения со стороны нервной системы
Частые: головная боль, головокружение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: запор, тошнота, боли в животе
Редкие*:* панкреатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
Нечастые: зуд, сыпь и крапивница
Нарушения со стороны скелетных мышц, соединительной ткани и костей
Частые: миалгия
Редкие: миопатия и рабдомиолиз, волчаночноподобный синдром, разрыв мышц
Влияние на скелетные мышцы: было зарегистрировано у больных, получавших розувастатин, в особенности в дозах, превышающих 20 мг. Наблюдаемое дозозависимое повышение уровней КК в большинстве случаев носило мягкий, бессимптомный и временный характер. При значительном повышении уровней КК (превышение нормы более чем в 5 раз) лечение необходимо прекратить.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей
Нечастые: протеинурия (в большинстве случаев уменьшается или исчезает спонтанно при продолжении терапии; не показано, что в данном случае протеинурия может быть прогнозирующим признаком острого или прогрессирующего почечного заболевания).
Общие нарушения
Частые: астения
Воздействие на печень
Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, увеличение трансаминаз было отмечено у небольшого количества пациентов и в большинстве случаев носило мягкий, бессимптомный и временный характер.
Постмаркетинговые исследования
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
Частота не известна: диарея
Гепатобилиарные нарушения
Очень редкие: желтуха, гепатит
Редкие: увеличение активности ферментов трансаминаз
Нарушения со стороны скелетных мышц, соединительной ткани и костей
Очень редкие: артралгия
Нарушения со стороны нервной системы
Очень редкие: полинейропатия, потеря памяти
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей
Очень редкие: гематурия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
Частота не известна: синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)
Общие нарушения
Частота не известна: отек
Частота случаев рабдомиолиза, серьезных почечных нарушений и выраженных нарушений функции печени (состоящих, главным образом, в увеличении активности «печеночных» трансаминаз) выше при приеме доз препарата, составляющих 40 мг.
Применение в педиатрии
Повышение уровня КК более чем в 10 раз по сравнению с нормой, а также мышечные симптомы, возникающие после выполнения физических упражнений или повышения физической нагрузки, у детей и подростков наблюдались чаще, чем у взрослых, получавших розувастатин в 52 недельном клиническом исследовании. При этом профиль безопасности розувастатина у детей и подростков аналогичен таковому у взрослых.

Противопоказания
Препарат противопоказан:

- больным с гиперчувствительностью к розувастатину или любому из вспомогательных компонентов;

- больным с заболеваниями печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
- больным с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- больным с миопатией;
- больным, которые одновременно получают комбинацию софосбувира, велпатасвира и воксилапревира;
- больным, принимающим циклоспорин;
- во время беременности и в период кормления грудью, а также женщинам детородного возраста, не использующим соответствующие методы контрацепции.

Доза препарата 40 мг также противопоказана пациентам:

- с умеренно выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 60 мл/мин);
- с гипотиреозом;
- с миопатией в индивидуальном или семейном анамнезе;
- с установленными случаями миотоксических явлений при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы или фибратов;
- злоупотребляющим алкоголем;
- в ситуациях, при которых может происходить повышение содержания розувастатина в плазме крови;
- пациентам азиатского происхождения;
- при одновременном приеме фибратов.

Передозировка

Специфического лечения не существует. Рекомендовано симптоматическое лечение и поддерживающие мероприятия. Необходим контроль функции печени и уровня КК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

Меры предосторожности

Почечные эффекты

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в частности 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, определяемая скрининговым тестом, которая в большинстве случаев была периодической или кратковременной и не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек. Отмечено, что при пострегистрационном применении препарата серьезные почечные нарушения наблюдались при дозах препарата, превышающих 40 мг. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, во время лечения рекомендуется контролировать показатели функции почек.

Действие на скелетные мышцы

При применении розувастатина, в особенности, при приёме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях, рабдомиолиз. Отмечены очень редкие случаи рабдомиолиза при одновременном приёме ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы и эзетимиба. Поскольку фармакодинамическое взаимодействие не может быть исключено, следует проявлять осторожность при их совместном применении. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы частота случаев рабдомиолиза, отмеченных на пострегистрационном этапе и связанных с приемом препарата, выше при приеме доз 40 мг.

Измерение активности креатинкиназы (КК)

Активность креатинкиназы не следует определять после физических нагрузок или при наличии возможных альтернативных причин повышения уровней КК, которые могут повлиять на интерпретацию результатов анализа. Если уровень КК значительно превышает (более чем в пять раз) верхнюю границу нормы, то тест необходимо повторить через 5 - 7 дней. Если повторный тест подтвердит превышение верхней границы нормы более чем в пять раз, то лечение препаратом начинать не следует.

Перед началом лечения

Подобно другим ингибиторам ГМГ-КоА редуктазы препарат Роксера следует назначать с осторожностью больным с предрасположенностью к миопатии/рабдомиолизу. К таким факторам относятся:

- почечная недостаточность;
- гипотироидизм;
- личная или семейная наследственная предрасположенность к нарушениям со стороны скелетных мышц, соединительной ткани и костей;
- случаи миотоксических явлений в анамнезе при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы или фибратов;
- алкогольная зависимость;
- возраст старше 70 лет;
- ситуации, при которых может происходить повышение содержания розувастатина в плазме крови;
- сопутствующее введение фибратов.

У таких больных необходимо оценить риск и возможную пользу терапии, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение. Если уровень креатинкиназы значительно превышает норму (более чем в 5 раз относительно верхней границы нормы), то терапию препаратом начинать не следует.

В период терапии

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких больных необходимо измерить уровень активности КК. Лечение препаратом должно быть прекращено, если уровень активности креатинкиназы заметно повышен (более чем в пять раз относительно верхней границы нормы) или если мышечные симптомы серьезны и причиняют ежедневный дискомфорт. Если симптомы исчезают, и уровни КК возвращаются к норме, следует рассмотреть возможность повторного применения препарата Роксера или других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Регулярный мониторинг уровней креатинкиназы у пациентов при отсутствии клинических симптомов не является оправданным. В клинических исследованиях с участием небольшого числа лиц, получавших розувастатин и сопутствующую терапию, не получено доказательств повышения действия препарата на скелетные мышцы. Однако увеличение случаев миозитов и миопатий отмечено у пациентов, получавших другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы совместно с производными фибриновой кислоты (например, гемфиброзил, циклоспорин, никотиновая кислота, азоловые противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и антибиотики группы макролидов).

Препарат Роксера не следует назначать пациентам с острыми, тяжелыми состояниями, приводящими к миопатии или предрасполагающих к развитию вторичной почечной недостаточности вследствие развития рабдомиолиза (например, сепсис, артериальная гипотензия, большие оперативные вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения, или неконтролируемые припадки).

Воздействие на печень

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы препарат Роксера следует использовать с осторожностью у больных, употребляющих чрезмерные количества алкоголя и/или имеющих в анамнезе заболевания печени.

Рекомендуется выполнять печеночные функциональные пробы перед началом лечения и спустя 3 месяца. Прием препарата следует прекратить или уменьшить его дозу в случаях, если уровень сывороточных трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

У больных с вторичной гиперхолестеринемией, вызванной гипотироидизмом или нефротическим синдромом, основное заболевание следует лечить до начала терапии розувастатином.

Ингибиторы протеазы

Не рекомендуется одновременное применение с ингибиторами протеаз.

Интерстициальные заболевания легких
Описаны отдельные случаи интерстициальных заболеваний легких при лечении статинами, особенно при долговременной терапии. Особенности клинической картины могут включать одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (усталость, потеря веса и лихорадка). В случае подозрения на развитие у пациента интерстициального заболевания легких терапия статинами должна быть прекращена.

Сахарный диабет
У больных, имеющих уровень глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, лечение препаратом связано с возрастанием риска заболевания сахарным диабетом.
Роксера таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержат лактозу.
Больные с редким наследственным заболеванием непереносимости галактозы, а также с ферментной недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот препарат.
Беременность и лактация
Розувастатин противопоказан при беременности и в период лактации. Женщины детородного возраста должны применять соответствующие меры контрацепции. Поскольку холестерин и продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных. В исследованиях на животных получены ограниченные сведения о фетотоксичности. Если на фоне приёма препарата наступает беременность, лечение должно быть прекращено немедленно. Розувастатин секретируется в материнское молоко крыс. Данные о секреции в материнское молоко человека отсутствуют.
Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами
Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы. Однако, основываясь на фармакодинамических свойствах, розувастатин не должен оказывать такого воздействия. При управлении автомобилем или работе с механизмами нужно учитывать, что во время терапии может возникать головокружение.
Тяжелые кожные нежелательные реакции
При применении розувастатина были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и лекарственную сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), которые могут быть опасными для жизни или летальными. При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных нежелательных реакций и находиться под тщательным наблюдением. При проявлении признаков и симптомов, указывающих на такие реакции, следует немедленно прекратить применение препарата Роксера и рассмотреть возможность альтернативного лечения.
Если при приеме препарата Роксера у пациента развилась тяжелая нежелательная реакция, такая как ССД или DRESS-синдром, в процессе применения препарата Роксера, не следует впоследствии возобновлять применение препарата у этого пациента.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Ингибиторы транспортных белков: Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в том числе транспортера печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксного транспортера BCRP. Сопутствующее применение розувастатина с другими препаратами, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском миопатии.
Циклоспорин
При совместном применении розувастатина и циклоспорина значения AUC розувастатина повышаются в среднем в 7 раз. Совместное применение не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.
Антагонисты витамина К

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы начало терапии препаратом Роксера или увеличение его дозы у пациентов, одновременно получающих антагонисты витамина К (например, варфарин), могут приводить к увеличению Международного Нормализованного Отношения (МНО). Отмена препарата или снижение его дозы могут приводить к уменьшению данного отношения. В таких случаях рекомендуется мониторинг МНО.

Эзетимиб

Совместное применение розувастатина и эзетимиба не вызывает изменений AUC или C_{max} каждого из них. Тем не менее, фармакодинамическое взаимодействие между указанными препаратами не может быть исключено.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к 2-х кратному увеличению C_{max} и AUC розувастатина. По данным специальных исследований не ожидается соответствующего фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом, однако может наблюдаться фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты в гиполипидемических дозах (≥ 1 г/день), ниацин (никотиновая кислота) увеличивают риск развития миопатии, если применяются совместно с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы. Дозировка розувастатина 40 мг противопоказана при одновременном применении с фибратами. У таких пациентов терапия также должна начинаться с дозы 5 мг.

Ингибиторы протеаз

Хотя точный механизм взаимодействия препаратов не известен, совместное применение с ингибиторами протеазы может сильно повышать системные концентрации розувастатина. В фармакокинетических исследованиях показано, что совместное введение 20 мг розувастатина и комбинированного препарата из двух ингибиторов протеазы (400 мг лопинавира / 100 мг ритонавира) здоровым добровольцам приводило к двукратному увеличению равновесного $AUC_{(0-24)}$ и пятикратному увеличению C_{max}. Поэтому применение розувастатина у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ингибиторы протеаз, не рекомендуется.

Антацидные препараты

Одновременный прием розувастатина и антацидной суспензии, содержащей алюминий и гидрохлорид магния, приводит к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50 %. Этот эффект менее выражен при приеме антацидного препарата через 2 часа после розувастатина. Клиническое значение указанного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин

Совместное применение розувастатина и эритромицина может приводить к снижению $AUC_{(0-t)}$ и уменьшению C_{max} на 20 % и 30 % соответственно. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приёмом эритромицина.

Пероральные контрацептивы / гормональная заместительная терапия

Совместное применение розувастатина и пероральных контрацептивов может приводить к увеличению AUC этинил эстрадиола и норгестрела на 26 % и 34 % соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов.

Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при использовании данного сочетания. Однако подобная комбинация широко использовалась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные средства

По данным специальных исследований не следует ожидать клинически значимого взаимодействия розувастатина и дигоксина.

Ферменты цитохрома Р450

Результаты исследований in vivo и in vitro показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором ферментов цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих ферментов.

Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4). Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28 %. Это небольшое повышение было расценено как клинически незначимое. Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом цитохромом P450.

Тикагрелор: Тикагрелор может влиять на выведение розувастатина почками, повышая риск накопления розувастатина. Хотя точный механизм неизвестен, в некоторых случаях одновременный прием тикагрелора и розувастатина приводил к снижению функции почек, повышению уровня КФК и рабдомиолизу.

Если под воздействием лекарственного препарата наблюдается увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза, начальную дозу снижать не нужно, но следует соблюдать осторожность при повышении дозы розувастатина выше 20 мг.

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию к розувастатину (AUC; в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований

Увеличение AUC розувастатина в 2 и более раз		
Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг-100 мг-100 мг) + воксилапревир (100 мг) 1 р/сут в течение 15 дней	10 мг, однократная доза	↑ в 7,4 раза
Циклоспорин 75–200 мг 2 р/сут, 6 месяцев	10 мг 1 р/сут, 10 дней	↑ в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг 2 р/сут, 5 дней	5 мг, однократная доза	↑ в 5,2 раза
Регорафениб 160 мг 1 р/сут, 14 дней	5 мг, однократная доза	↑ в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг, 1 р/сут, 8 дней	10 мг, однократная доза	↑ в 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг, 1 р/сут	10 мг, однократная доза	↑ в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг, 1 р/сут, дасабувир 400 мг, 2 р/сут, 14 дней	5 мг, однократная доза	↑ в 2,6 раза
Гразопевир 200 мг/элбасвир 50 мг, 1 р/сут, 11 дней	10 мг, однократная доза	↑ в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/ пибрентасвир 120 мг 1 раз/сут, 7 дней	5 мг 1 р/сут, 7 дней	↑ в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 р/сут, 17 дней	20 мг 1 р/сут, 7 дней	↑ в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 ч	20 мг, однократная доза	↑ в 2 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 р/сут, 7 дней	80 мг, однократная доза	↑ в 1,9 раза
Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза		
Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Элтромбопак 75 мг 1 р/сут, 5 дней	10 мг, однократная доза	↑ в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 р/сут, 7 дней	10 мг 1 р/сут, 7 дней	↑ в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 р/сут, 11 дней	10 мг, однократная доза	↑ в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 р/сут	Нет данных	↑ в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 р/сут, 5 дней	10 мг, однократная доза	↑ в 1,4 раза**
Эзетимиб 10 мг 1 р/сут, 14 дней	10 мг 1 р/сут, 14 дней	↑ в 1,2 раза**

Снижение AUC розувастатина		
Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Эритромицин 500 мг 4 р/сут, 7 дней	80 мг, однократная доза	↓ на 20%
Байкалин 5 мг 3 р/сут, 14 дней	20 мг, однократная доза	↓ на 47%

*Данные, представленные в виде х-кратного изменения, представляют собой простое соотношение между совместным приемом розувастатина с другими препаратами и приемом только одного розувастатина. Данные, представленные в виде % изменения, представляют собой процентную разницу по отношению к приему только одного розувастатина.

Повышение обозначено символом «↑», снижение – «↓».

**Проводилось несколько исследований взаимодействий при различных дозировках розувастатина, в таблице представлены наиболее значимые соотношения.

AUC = площадь под кривой; р/сут = раз/а в сутки

Следующие лекарственные препараты/комбинации не оказали клинически значимого влияния на изменение AUC розувастатина при совместном применении: алеглитазар 0,3 мг в течение 7 дней; фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней; флуконазол 200 мг 1 раз в сутки в течение 11 дней; фосампренавир 700 мг+ритонавир 100 мг 2 раза в сутки в течение 8 дней; кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней; рифампицин 450 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней; силимарин 140 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней.

Условия и срок хранения

Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте.
Не требует специальных температурных условий хранения.
Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности 3 года.
Не использовать позднее даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска По рецепту врача

Упаковка

28 таблеток или 84 таблетки, покрытых пленочной оболочкой, по 5 мг, 10 мг и 20 мг (2 или 6 блистеров по 14 таблеток) в картонной коробке с листком-вкладышем.
28 таблеток или 84 таблетки, покрытых пленочной оболочкой, по 40 мг (4 или 12 блистеров по 7 таблеток) в картонной коробке с листком-вкладышем.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.