



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

РОЗУКАРД® ROZUCARD®

Торговое название препарата: Розукард®

Действующее вещество (МНН): розувастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество:

розувастатин 10 мг (в форме розувастатина кальция 10,4 мг),

розувастатин 20 мг (в форме розувастатина кальция 20,8 мг),

розувастатин 40 мг (в форме розувастатина кальция 41,6 мг);

вспомогательные вещества:

ядро: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

оболочка: гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титана диоксид (E171), тальк, оксид железа красный (E172).

Описание:

Розукард таблетки 10 мг: светло-розовые, покрытые пленочной оболочкой, овальной формы, двояковыпуклые таблетки с риской для деления пополам.

Розукард таблетки 20 мг: розовые, покрытые пленочной оболочкой, овальной формы, двояковыпуклые таблетки.

Розукард таблетки 40 мг: темно-розовые, покрытые пленочной оболочкой, овальной формы, двояковыпуклые таблетки.

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

Код АТХ: C10AA07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Розувастатин является избирательным и конкурентным ингибитором ГМГ-КоА редуктазы, фермента, катализирующего образование мевалоната из 3-гидрокси-3-метилглутарил ко-энзима А. Мевалонат является предшественником холестерина. Основным органом, на который действует розувастатин, является печень, орган-мишень для снижения уровня холестерина.

Розувастатин увеличивает число рецепторов к ЛПНП на поверхности клеток, тем самым увеличивая поглощение и катаболизм ЛПНП, также розувастатин ингибирует синтез ЛПОНП, следствием этого является уменьшение общего количества ЛПНП и ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенный уровень ЛПНП-холестерина, общего холестерина и триглицеридов и увеличивает ЛПВП-холестерин. Он также снижает АпоВ, неЛПВП-холестерин, ЛПНП-холестерин, ЛПНП-ТАГ и увеличивает АпоА-I.

Розувастатин также снижает соотношения ЛПНП-Х/ЛПВП-Х, общего Х/ЛПВП-Х и неЛПВП-Х/ЛПВП-Х и АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект достигается через 1 неделю после начала лечения и 90% максимальный эффект получен через 2 недели. Максимальный эффект обычно наблюдается через 4 недели и остается неизменным после этого срока.

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией, с или без гипертриглицеридемии, не зависимо от расовой принадлежности, пола или возраста, а также у пациентов с диабетом или наследственной формой гиперхолестеринемии.

Из объединенных данных о фазе III следует, что розувастатин оказывает клинический эффект при лечении большинства пациентов с гиперхолестеринемией типов IIa и IIb (средний исходный уровень ЛПНП составляет 4.8 ммоль/л), что признано в нормах Европейского Общества по Атеросклерозу (ЕОА 1998); у около 80% пациентов, получавших дозу 10 мг, уровень ЛПНП-Х удовлетворял нормам ЕОА (<3 ммоль/л).

В крупном исследовании с вовлечением 435 больных с гетерозиготной формой наследственной гиперхолестеринемией были применены форсированные дозы розувастатина от 20 до 80 мг. Все дозы показали положительный эффект на липидные показатели и достижение поставленных целей. Лечение дозой 40 мг в течение 12 недель привело к уменьшению уровня ЛПНП-Х на 53%. 33% пациентов достигли уровня ЛПНП-Х, удовлетворяющего нормам ЕОА (<3 ммоль/л).

Фармакокинетика

Всасывание: максимальные концентрации розувастатина в плазме крови достигаются примерно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет 20%.

Распределение: розувастатин действует на печень, являющуюся местом синтеза холестерина и местом выведения холестерина ЛПНП. Объем распределения розувастатина приблизительно составляет 134 л. Около 90% розувастатина связывается с белками плазмы, в основном с альбуминами.

Метаболизм: Метаболизируется ограниченное количество розувастатина (приблизительно 10%). В исследованиях метаболизма *in vitro* с использованием клеток печени человека было показано, что розувастатин является недостаточным субстратом для метаболизма, основанного на действии СУТохрома Р450. СУТ2С9 являлся основным ферментом, 2С19, 3А4 и 2D6 были использованы в меньшей степени. Основными метаболитами являются Н-десметил и лактон. Н-десметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, тогда как лактоновые формы являются клинически неактивными. Розувастатин примерно на 90% ингибирует активность ГМГ-КоА редуктазы.

Выведение: Примерно 90% розувастатина выводится в неизменном виде с калом (в виде адсорбированной и неадсорбированной активной субстанции) и остальная часть выводится с мочой. Период полувыведения из плазмы крови составляет 19 часов. Период полувыведения не увеличивается при назначении более высоких доз препарата.

Средняя геометрическая величина плазменного клиренса примерно 50 литров/час (коэффициент вариаций 21.7%). Как и у других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, в переносе розувастатина в печеночные клетки участвует мембранный транспортер ТПОА-Х. Этот транспортер играет важную роль в элиминации розувастатина печеночными клетками.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика розувастатина не зависит от пола и возраста.

У пациентов со значительной степенью почечной недостаточности (CrCl <30 мл/мин) наблюдалось 3-х кратное увеличение концентрации в плазме крови и 9-ти кратное увеличение концентрации Н-десметила, по сравнению со здоровыми. Равновесная концентрация в плазме крови розувастатина у пациентов с гемодиализом превышала таковую у здоровых пациентов на 50%.

В ходе исследований пациентов с различной степенью печеночной недостаточности, не было получено доказательств усиления действия розувастатина на пациентов со значениями Child-Pugh 7 или ниже.

Показания к применению

Взрослые, подростки и дети старше 10 лет с первичной гиперхолестеринемией (типа IIa, кроме гетерозиготной формы наследственной гиперхолестеринемии) или смешанная дислипидемия (типа IIb) при неэффективности диетотерапии и других немедикаментозных мероприятий (например, физическая нагрузка и снижение массы тела).

Гомозиготная форма наследственной гиперхолестеринемии при неэффективности диетотерапии и других видов лечения, направленных на снижение уровня липополисахаридов (например, аферез ЛНП) или если такие виды лечения не являются подходящими.

Профилактика сердечнососудистых событий у пациентов, у которых имеется высокий ожидаемый риск развития первичного сосудистого события, в качестве вспомогательного средства для коррекции других факторов риска.

Способ применения и дозы

До начала лечения пациент должен сесть на стандартную диету, понижающую уровень холестерина, и должен придерживаться этой диеты до окончания лечения. Доза подбирается индивидуально для каждого пациента, зависит от цели лечения и ответной реакции на проводимую терапию, с учетом существующих общепринятых норм.

Принимать розувастатин можно в любое время суток, прием не связан с приемом пищи.

Рекомендуемая начальная доза 5 мг или 10 мг внутрь однократно в сутки, как для пациентов, не получавших ранее статины, так и для пациентов, получавших ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. Прием дозы в 5 мг может быть осуществлен путем деления таблетки на две части по риске.

При выборе начальной дозы следует учитывать уровень холестерина у каждого пациента и риск сердечнососудистых заболеваний, а также возможное развитие побочных эффектов. Изменение дозировки может быть проведено через 4 недели, при необходимости. С учетом увеличения количества побочных эффектов при приеме препарата в дозе 40 мг, по сравнению с более низкими дозировками, назначение максимальной дозы 40 мг должно быть осуществлено после 4-х недельного срока лечения, и только следующим категориям пациентов:

- с тяжелой формой гиперхолестеринемии с высоким риском осложнений со стороны сердечнососудистой системы (в частности, с семейной гиперхолестеринемией);
- пациентам, на которых доза 20 мг не оказала никакого клинического эффекта, и за которыми будет осуществляться дальнейшее врачебное наблюдение.

Рекомендовано наблюдение у специалиста при начале приема лекарственного препарата в дозе 40 мг.

В исследовании с целью профилактики сердечнососудистых событий использовалась суточная доза розувастатина 20 мг.

Применение у детей

Применение в педиатрической практике возможно только под наблюдением специалистов.

У детей старше 10 лет и подростков (для мальчиков достигших boys Tanner Stage II, для девочек, имеющих менструации не менее 1 года) с гетерозиготной формы наследственной гиперхолестеринемии рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг в сутки. Доза может варьировать в пределах 5 – 20 мг. Подбор дозы следует осуществлять в соответствии с клиническим эффектом и индивидуальной переносимостью. До начала лечения дети и подростки должны сесть на стандартную диету, понижающую уровень холестерина, и должен придерживаться этой диеты до окончания лечения. Безопасность и эффективность дозировки более 20 мг не изучалась у данной возрастной категории. Доза 40 мг противопоказана для применения в педиатрии.

Применение у пожилых пациентов

Не требуется никаких изменений в дозировке в виду возраста. Для пациентов старше 70 лет рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг.

Дозировка для пациентов с почечной недостаточностью

Для больных с легкой и средней степенью почечной недостаточности не требуется изменений в дозировке. Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг для пациентов со средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина <60 мл/мин). Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг для пациентов со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности.

Побочные действия

Побочные эффекты розувастатина, в основном, временные и умеренные. В контролируемых клинических испытаниях, менее, чем 4% пациентов, получавших розувастатин, прекратили участие в исследованиях из-за побочных эффектов.

Как и для других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, частота развития побочных эффектов зависит от дозы препарата.

Частота возникновения побочных эффектов имеет следующие пределы: очень часто (>1/10); часто 1/100 к <1/10); нечасто 1/1,000 к <1/100); редко 1/10,000 to < 1/1,000); очень редко (<1/10,000), не известна (не может быть определена на основе имеющихся данных):

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - реакции гиперчувствительности, включая отек Квинке.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение; очень редко - полинейропатия, потеря памяти.

Со стороны эндокринной системы: часто - сахарный диабет.

Со стороны дыхательной системы: частота неизвестна - кашель, диспноэ.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, запоры, боль в животе; редко - панкреатит, увеличение печеночных ферментов; очень редко - желтуха, гепатит; частота неизвестна - диарея.

Как и для других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, дозозависимое увеличение уровня печеночных ферментов наблюдалось у небольшой группы пациентов, принимавших розувастатин; в большинстве случаев побочные эффекты были легкими, быстро проходящими или бессимптомными.

Дерматологические реакции: нечасто - зуд, сыпь, крапивница, частота неизвестна - синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто - миалгия, редко - миопатия (включая миозиты), рабдомиолиз, боль в суставах.

Данные побочные действия со стороны опорно-двигательного аппарата наблюдались у пациентов, получавших розувастатин во всех дозировках, в основном при дозе >20 мг.

Наблюдалось повышение уровня креатининфосфокиназы (КФК) у пациентов, получавших розувастатин в различных дозах; в большинстве случаев побочные эффекты были легкими, быстро проходящими или бессимптомными. При повышенном уровне КФК (>5xВГН) прием препарата должен быть прекращен.

У детей и подростков повышение уровня КФК >10xВГН и проявление мышечных симптомов при физической нагрузке и увеличении физической активности наблюдалось чаще на 52 неделе по сравнению со взрослыми.

Со стороны мочевыводящей системы:

С помощью тест-полосок была обнаружена протеинурия у пациентов, получавших розувастатин, в основном, канальцевая по генезу. Сдвиги белка в моче от отсутствия или следов до ++ или более наблюдались у <1% пациентов в некоторых случаях во время приема 10 и 20 мг, и приблизительно у 3% пациентов, получавших 40 мг. Минимальный сдвиг белка (от отсутствия и следов до +) наблюдался при дозе 20 мг. В большинстве

случаев, протеинурия снижалась или прекращалась при продолжении лечения. Данные клинических и постмаркетинговых исследований не выявили связь между протеинурией и острым или прогрессирующим течением заболевания почек. Очень редко – гематурия.

Частота возникновения рабдомиолиза, значительных воздействий на почки и печень (в основном в виде увеличения уровня печеночных ферментов) выше при дозе 40 мг.

Осложнения общего характера: часто – астения, частота неизвестна - отеки.

Возможные побочные эффекты: нарушения сна, включая бессонницу и ночные кошмары, сексуальные расстройства, депрессия, расстройства дыхания, включая постоянный кашель и/или затрудненное дыхание или лихорадку.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к розувастатину или другим компонентам препарата;
- Заболевания печени в активной фазе, включая постоянные подъемы уровней трансаминаз в сыворотке крови неясной этиологии и любое повышение сывороточных трансаминаз, превышающее 3-х кратное значение верхней границы нормы (ВГН),
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин),
- Миопатия,
- Розувастатин противопоказан пациентам, получающим циклоспорин,
- Беременность и лактация, розувастатин также противопоказан женщинам детородного возраста, не использующим соответствующие методы контрацепции.
- Доза 40 мг противопоказана пациентам с предрасполагающими факторами к развитию миопатии/рабдомиолиза. Этими факторами являются:
 - Умеренная степень почечной недостаточности (клиренс креатинина <60 мл/мин),
 - Гипотиреоз,
 - Мышечные расстройства в семейном анамнезе или в анамнезе у данного пациента,
 - Оказание токсичного действия на мускулатуру ранее приемом другого ингибитора ГМГ-КоА редуктазы или фибрата,
 - Алкогольная зависимость,
 - Действия, при которых могут увеличиться титры плазмы,
 - Совместное применение с фибратами,
 - Доза 40 мг противопоказана представителям монголоидной расы.

С осторожностью при нарушениях функции почек и печени, мышечных болях, приеме алкоголя, нарушениях функции щитовидной железы, тяжелой степени дыхательной недостаточности, приеме препаратов группы фибратов, препаратов против ВИЧ, например лопинавир/ритонавир, в возрасте старше 70 лет, представителям монголоидной расы.

Лекарственные взаимодействия

Во время совместной терапии розувастатином и циклоспорином, средняя концентрация в моче розувастатина была в среднем в 7 раз больше, чем у здоровых добровольцев. При совместном применении концентрации циклоспорина в плазме не изменились.

Как и для других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, начало лечения или увеличение дозировки розувастатина пациентам, получающим также антагонисты витамина К (например, варфарин или другой кумариновый антикоагулянт), может привести к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Прекращение приема или уменьшение дозы розувастатина может привести к снижению МНО. В таких случаях желателен соответствующий мониторинг МНО.

Совместный прием розувастатина и гемифиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} розувастатина и AUC. Возможно возникновение фармакокинетических взаимодействий с

фенофибратами. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в гиполипидемических дозах (> или равных 1 г/сутки) увеличивают риск развития миопатии при назначении одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, возможно из-за того, что они могут вызвать миопатию при назначении отдельно. Противопоказано назначение дозы 40 мг при использовании фибратов. Начальной дозой этих пациентов также является 5 мг.

Совместное применение розувастатина и эзетимиба не привело к изменениям AUC или C_{max} обоих лекарственных препаратов. Однако, фармакодинамические взаимодействия между розувастатином и эзетимибом не могут быть исключены.

Хотя точный механизм взаимодействия не известен, применение ингибиторов протеаз с розувастатином может привести к сильному усилению эффекта розувастатина. В исследовании фармакокинетики, совместный прием здоровыми добровольцами 20 мг розувастатина и комбинации 2-х ингибиторов протеаз (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) привел к примерно 2-х кратному и 5-кратному увеличению, соответственно, AUC(0-24) и C_{max} . Таким образом, не рекомендуется совместное назначение розувастатина ВИЧ-инфицированным пациентам.

Одновременное назначение розувастатина с антацидной суспензией, содержащей гидроксиды алюминия и магния, привело к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50%. Этот эффект был уменьшен при введении антацидов через 2 часа после введения розувастатина.

Совместное применение розувастатина и эритромицина привело к 20% снижению AUQ_{0-Q} и к 30% снижению C_{max} розувастатина. Это может быть вызвано усилением перистальтики под действием эритромицина.

Прием розувастатина вместе с оральными контрацептивами привел к увеличению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. При подборе дозировки оральных контрацептивов должны учитываться указанные увеличения уровней в плазме крови. Нет доступных фармакокинетических данных по женщинам, принимающих розувастатин вместе с ГЗТ и, таким образом, возникновение идентичного эффекта не может быть исключено. Однако, данное сочетание препаратов широко используется в клинических испытаниях и хорошо переносится женщинами.

Основываясь на данных специальных исследований, не ожидается клинически значимого взаимодействия с дигоксином.

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показывают, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором действия изоферментов CYP450. В добавление, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Не наблюдалось клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4). Совместное применение итраконазола (ингибитора CYP3A4) и розувастатина привело к увеличению на 28% AUC розувастатина. Данное небольшое увеличение не является клинически значимым. Таким образом, не ожидается возникновения лекарственных взаимодействий вследствие цитохром P450-опосредованного метаболизма.

Особые указания

Назначение розувастатина, как и других ингибиторов ГМГ_КоА редуктазы, с осторожностью показано пациентам с предрасполагающими факторами к развитию миопатии/рабдомиолиза. У таких пациентов риск при начале лечения должен быть сопоставлен с предполагаемым эффектом, рекомендовано наблюдение за пациентом. Если исходный уровень КФК значительно повышен (>5х ВГН), нельзя начинать терапию.

Пациентам рекомендуется немедленно сообщать о необъяснимых болях в мышцах, вялости или слабости, особенно если это сопровождается недомоганием или лихорадкой. У этих пациентов должны быть измерены уровни КФК. Лечение должно быть прекращено, если уровни КФК значительно повышены (>5х ВГН) или если побочные

эффекты со стороны мышечной системы значительны и вызывают ежедневное недомогание (даже если уровни КФК $\leq 5 \times$ ВГН). Если симптомы прекращаются и уровни КФК приходят в норму, может быть возобновлено применение розувастатина или другого ингибитора ГМГ-КоА редуктазы в наименьшей дозе при внимательном наблюдении за пациентом. Рутинный контроль уровня КФК у пациентов без перечисленных симптомов не является необходимым.

В клинических испытаниях не было получено доказательства увеличения побочных эффектов со стороны опорно-двигательного аппарата в небольшой группе пациентов, получавших розувастатин в сочетании с другими препаратами. Однако, наблюдалось увеличение количества случаев возникновения миозита и миопатии у пациентов, получавших другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы вместе с фибратами, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, противогрибковые препараты группы азолов, ингибиторы протеазы и макролиды. Применение гемфиброзила в сочетании с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, не рекомендуется сочетание розувастатина с гемфиброзолом. При совместном применении розувастатина с фибратами или ниацином для снижения уровня липопротеинов в крови существуют возможные риски развития побочных эффектов, которые должны учитываться при использовании подобных комбинаций. Применение розувастатина в дозе 40 мг противопоказано при совместном использовании фибратов.

Розувастатин нельзя назначать пациентам с острыми состояниями, способствующими развитию миопатии или с предрасположенностью к развитию почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (например, сепсис, гипотензия, хирургические вмешательства, травма, метаболические, эндокринные и электролитные расстройства; или неконтролируемые пароксизмы).

Лекарственный препарат содержит моногидрат лактозы. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактозной недостаточностью или синдромом мальабсорбции глюкозы-лактозы, противопоказан прием данного лекарственного препарата.

У пациентов, имеющих показатели глюкозы натощак от 5.6 до 6.9 ммоль/л, лечение розувастатином повышает риск развития сахарного диабета.

Клинические данные применения розувастатина у детей и подростков ограничены, эффективность длительного лечения (более 1 года) в пубертатном периоде не известна.

Беременность и лактация

Применение розувастатина во время беременности может привести к формированию значительных пороков развития. Женщины детородного возраста должны использовать контрацептивы во время приема препарата. Так как уровень холестерина и других продуктов биосинтеза холестерина оказывают значительное влияние на развитие плода, возможный риск при ингибировании ГМГ-КоА редуктазы «перевешивает» преимущества лечения во время беременности. При наступлении беременности у женщины, принимающей розувастатин, прием данного препарата должен быть немедленно прекращен. Не имеется никаких данных об экскреции препарата вместе с грудным молоком людей.

Влияние на способность управления автомобилем и работу с механизмами

Исследования влияния розувастатина на способность к вождению автотранспортного средства и на управление механическими средствами не проводились. Однако, учитывая фармакодинамические характеристики препарата, вероятно розувастатин не оказывает влияние на эти способности.

Следует учитывать, что во время лечения при управлении транспортными или другими механическими средствами, может возникнуть головокружение.

Препарат необходимо хранить в недоступном для детей месте и не следует применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Передозировка

Не существует специального лечения в случае передозировки. В случае передозировки пациенту показано симптоматическое лечение и заместительная терапия при необходимости. Следует контролировать функцию печени и уровень КФК. Положительный эффект от гемодиализа сомнителен.

Форма выпуска

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

По 7 таблеток в блистере из АI/AI; по 4 или 12 блистеров.

По 10 таблеток в блистере из АI/AI; по 3 или 9 блистеров помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C в заводской упаковке, с целью предотвращения попадания света и влаги.

Срок годности

2 года.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ЗЕНТИВА к.с., У кабеловны 130, Долни Мехолупы, 102 37 Прага 10,
Чешская Республика