

Состав и форма выпуска

Круглые таблетки розового цвета, на одной стороне нанесены надписи «ZD4522» и «20», а на обороте - плоские.

1 таблетка содержит розувастатин (в виде розувастатина кальция) 20 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 179 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 59.64 мг, кальция фосфат - 21.8 мг, кросповидон - 15 мг, магния стеарат - 3.76 мг.

Состав пленочной оболочки: лактозы моногидрат - 3.6 мг, гипромеллоза - 2.52 мг, триацетин (глицерина триацетат) - 0.72 мг, титана диоксид - 2.11 мг, краситель железа оксид красный - 0.05 мг.

Фармакологическое действие

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

Крестор® снижает повышенные концентрации холестерина-ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина-липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), ХС-нелПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-I) (см. таблицы 1 и 2), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-1.

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии препаратом Крестор®, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата.

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

Таблица 1

Доза	Кол-во пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП
Плацебо	13	-7	-5	3

5 мг	17	-45	-33	13
10 мг	17	-52	-36	14
20 мг	17	-55	-40	8
40 мг	18	-63	-46	10

Таблица 1а

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

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

Таблица 2

Доза	Кол-во пациентов	ТГ	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП
Плацебо	26	1	5	1	-3
5 мг	25	-21	-28	-24	3

10 мг	23	-37	-45	-40	8
20 мг	27	-37	-31	-34	22
40 мг	25	-43	-43	-40	17

Таблица 2а

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

Клиническая эффективность

Крестор® эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии; вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в т.ч. у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией. У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП около 4.8 ммоль/л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получающих Крестор® в дозе 20-80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля (исследование с участием 435 пациентов). После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии), отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53%. У 33% пациентов достигается концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л.

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

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл,

получавших Крестор® в дозе от 5 мг до 40 мг один раз в сутки в течение 6 недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. таблицу 2).

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении концентрации триглицеридов и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении концентрации ХС-ЛПВП (см. также раздел \\\"Особые указания\\\").

В исследовании METEOR с участием 984 пациентов в возрасте 45-70 лет с низким риском развития ИБС (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10%), средней концентрацией ХС-ЛПНП 4.0 ммоль/л (154.5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом (который оценивался по толщине комплекса \\\"интима-медиа\\\" сонных артерий - ТКИМ) изучалось влияние розувастатина на толщину комплекса \\\"интима-медиа\\\". Пациенты получали розувастатин в дозе 40 мг/сут либо плацебо в течение 2 лет. Терапия розувастатином значительно замедляла скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием на -0.0145 мм/год [95% доверительный интервал от -0.0196 до -0.0093; $p < 0.001$]. По сравнению с исходными значениями в группе розувастатина было отмечено уменьшение максимального значения ТКИМ на 0.0014 мм/год (0.12%/год (недостовверное различие)) по сравнению с увеличением этого показателя на 0.0131 мм/год (1.12%/год ($p < 0.001$)) в группе плацебо. До настоящего времени прямой зависимости между уменьшением ТКИМ и снижением риска сердечно-сосудистых событий продемонстрировано не было. Исследование METEOR проводилось у пациентов с низким риском ИБС, для которых доза препарата Крестор® 40 мг не является рекомендованной. Доза 40 мг должна назначаться пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты проведенного исследования JUPITER (Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) у 17802 пациентов показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений (252 в группе плацебо по сравнению с 142 в группе розувастатина) ($p < 0.001$) со снижением относительного риска на 44%. Эффективность терапии, была отмечена через 6 первых месяцев применения препарата. Отмечено статистически значимое снижение на 48% комбинированного критерия, включавшего смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт и инфаркт миокарда (соотношение рисков 0.52, 95% доверительный интервал 0.40-0.68, $p < 0.001$), уменьшение на 54% возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда (соотношение рисков: 0.46, 95%, доверительный интервал 0.30-0.70) и на 48% - фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20% в группе розувастатина (соотношение рисков: 0.80, 95%, доверительный интервал 0.67-0.97, $p = 0.02$). Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, был в целом схож с профилем безопасности в группе плацебо.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

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

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

Метаболизм

Подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

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

Выведение

Около 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный $T_{1/2}$ составляет примерно 19 ч. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21.7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс \\\\"печеночного\\\\" захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

Этнические группы. Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и $C_{\max}$ розувастатина у пациентов азиатской национальности (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европейцами; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC 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 концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность. У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличение $T_{1/2}$ розувастатина у пациентов с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с 8 и 9 баллами по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9 баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. Крестор[®], связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину в 1.6 и 2.4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

Показания препарата Крестор

- первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например; физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна;
- гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете;
- для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП;
- первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка

(≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

Режим дозирования

Внутрь, не разжевывая и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат можно назначать в любое время суток независимо от приема пищи.

До начала терапии препаратом Крестор® пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым концентрациям липидов.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Крестор® 1 раз/сут. При выборе начальной дозы, следует руководствоваться индивидуальной концентрацией холестерина и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, доза может быть увеличена до большей через 4 недели (см. раздел \\\"Фармакодинамика\\\").

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме в дозе 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 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 препарата в дозе 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. После 2-4-х недель терапии и/или при повышении дозы препарата Крестор® необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Пациентам пожилого возраста не требуется коррекция дозы.

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

Пациенты с печеночной недостаточностью: Крестор® противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел \\\"Противопоказания\\\").

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 Крестор® данным группам пациентов. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. раздел \\\"Противопоказания\\\").

Генетический полиморфизм. У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) C.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC. Для пациентов-носителей генотипов с.521CC или с.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Крестор® составляет 20 мг 1 раз/сут (см. разделы \\\"Фармакокинетика\\\", \\\"Особые указания\\\" и \\\"Лекарственное взаимодействие\\\").

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

Сопутствующая терапия. Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При совместном применении препарата Крестор® с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы \\\"Особые указания\\\" и \\\"Лекарственное взаимодействие\\\"). Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с препаратом Крестор®. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Крестор®. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Крестор® и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел \\\"Лекарственное взаимодействие\\\").

Побочное действие

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

Определение частоты побочных реакций: часто (> 1/100, < 1/10); нечасто (> 1/1000, < 1/100); редко (> 1/10 000, < 1/1000); очень редко (< 1/10 000), неуточненная частота (не

может быть подсчитана по имеющимся данным).

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

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

Со стороны ЦНС: часто - головная боль, головокружение.

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

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

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто - миалгия; редко - миопатия (включая миозит), рабдомиолиз.

Прочие: часто - астенический синдром.

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

Со стороны опорно-двигательного аппарата: при применении препарата Крестор[®] во всех дозах, особенно при приеме в дозах, 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 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.

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 Крестор[®] также наблюдались следующие изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности ГГТ, ЩФ, нарушения функции щитовидной железы.

Постмаркетинговое применение

Сообщалось о следующих побочных эффектах в постмаркетинговом применении препарата Крестор[®]:

Со стороны системы кроветворения: неуточненной частоты - тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: 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 ЦНС: очень редко - потеря или снижение памяти; неуточненной частоты - периферическая невропатия.

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

Со стороны мочевыводящей системы: очень редко - гематурия.

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

Со стороны репродуктивной системы 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 гликозилированного гемоглобина. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов (см. раздел \\\"Особые указания\\\").

Противопоказания к применению

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

С осторожностью

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 электролитные нарушения; неконтролируемые судорожные припадки.

Применение в педиатрической практике

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Опыт применения препарата в педиатрической практике ограничен небольшим количеством детей (от 8 лет и старше) с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. В настоящее время не рекомендуется применять Крестор® у детей до 18 лет.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Данные или опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Применение при беременности и кормлении грудью

Крестор® противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

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

В случае возникновения беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного кормления прием препарата необходимо прекратить

Применение при нарушениях функции печени

Крестор противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе.

Применение при нарушениях функции почек

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

Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Применение у детей

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Опыт применения препарата в педиатрической практике ограничен небольшим количеством детей (от 8 лет и старше) с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. В настоящее время не рекомендуется применять Крестор® у детей до 18 лет.

Применение у пожилых пациентов

Не требуется коррекции дозы. Следует соблюдать осторожность.

Особые указания

Влияние на почки

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

Определение активности КФК

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации 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 Крестор®, 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 увеличена не более чем в 5 раз по сравнению с ВГН).

Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Крестор® или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом.

Рутинный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения уровня КФК в сыворотке во время лечения или при прекращении приема статинов, в т.ч. розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной системы и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме препарата Крестор® и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при сочетанном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное назначение препарата Крестор® и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата Крестор® и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием препарата Крестор® в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы \\\\"Лекарственное взаимодействие\\\", \\\\"Противопоказания\\\").

Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Крестор® необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Печень

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием препарата Крестор® следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность \\\\"печеночных\\\" трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического

синдрома, терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом Крестор®.

Особые популяции: этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований среди китайских и японских пациентов отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов-европейцев (см. разделы \\\"Режим дозирования\\\" и \\\"Фармакокинетика\\\").

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Не рекомендуется совместное применение препарата с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. раздел \\\"Лекарственное взаимодействие\\\").

Лактоза

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

Интерстициальное заболевание легких

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

Сахарный диабет 2 типа

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Крестор® на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

Передозировка

При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются.

Специфического лечения при передозировке розувастатином не существует. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и уровня КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

Лекарственное взаимодействие

Влияние применения других препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков: розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 3 и разделы "Режим дозирования" 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). Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Крестор® противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел Противопоказания).

Ингибиторы протеазы ВИЧ: несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. таблицу 3).

Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению AUC_{0-24} и C_{max} розувастатина соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. разделы "Режим дозирования", "Особые указания", таблицу 3).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} розувастатина в плазме крови и AUC розувастат