Инструкция по применению
Тевастор Таблетки 10 мг 90 шт



Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Израиль
Производитель: ТЕВА
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Розувастатин
Количество в упаковке: 90
Дозировка действующего вещества: 10 мг
Срок годности: 24.0

Действующее вещество

Розувастатин

Состав

1 таб. розувастатин кальция 10.42 мг, что соответствует содержанию розувастатина 10 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 45.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание: Cmax розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность - примерно 20% Распределение: Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) составляет приблизительно 90%. Розувастатин накапливается преимущественно в печени - основном органе синтеза Хс и клиренса Хс-ЛПНП. Vd - примерно 134 л. Метаболизм: Биотрансформируется в небольшой степени (около 10%), являясь непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома Р450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-дисметил и лактоновые метаболиты. N-дисметил 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: Т1/2 - примерно 19 ч. Т1/2 не изменяется при увеличении дозы препарата. Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с калом. Оставшаяся часть выводится с мочой. Среднее значение плазменного клиренса составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации - 21.7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуказы, в процесс "печеночного" захвата розувастатина вовлечен мембранный анионный переносчик Хс, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина. Фармакокинетика в особых клинических случаях: Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина. У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-дисметила существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (КК меньше 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметила 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. У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности (балл 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью) не выявлено увеличения Т1/2 розувастатина. У 2 пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение Т1/2, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Сравнительные исследования фармакокинетики розувастатина у японских и китайских пациентов, проживающих в Азии, показали приблизительно двукратное увеличение средних значений AUC, по сравнению с показателями у европейцев, проживающих в Европе и Азии. Не выявлено влияния генетических факторов и факторов окружающей среды на полученные различия в фармакокинетических параметрах. Фармакокинетический анализ среди различных этнических групп пациентов не выявил клинически значимых различий среди европейцев, латиноамериканцев, чернокожих или афроамериканцев.

Показания

— первичная гиперхолестеринемия или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по Фредриксону) - в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела), оказываются недостаточными — семейная гомозиготная гиперхолестеринемия - в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии, 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 (не менее 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) .

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь в любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не измельчая. При необходимости приема препарата в дозе 5 мг следует разделить таблетку 10 мг пополам. До начала терапии препаратом Тевастор пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым уровням липидов. Рекомендуемая начальная доза препарата Тевастор для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг 1 раз/сут. При выборе начальной дозы следует руководствоваться содержанием холестерина у пациента и принимать во внимание риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости через 4 недели доза может быть увеличена. Пациенты с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно пациенты с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат при приеме дозы 20 мг в течение 4-недельной терапии, при увеличении дозы препарата до 40 мг должны находиться под контролем врача в

связи с возможным повышением риска развития побочных эффектов. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг. После 2-4 недель терапии и/или повышении дозы препарата Тевастор необходим контроль показателей липидного обмена. У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) рекомендовано начинать лечение с дозы 5 мг. Пациентам с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Противопоказано применение препарата Тевастор в любых дозах при почечной недостаточности тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин). Противопоказано применение препарата Тевастор в дозе 40 мг у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (КК менее 60 мл/мин). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Для пациентов азиатской расы рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг. Противопоказано применение препарата Тевастор в дозе 40 мг у пациентов азиатской расы. Противопоказано назначение препарата Тевастор в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии. При назначении препарата в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуется начальная доза для пациентов данной группы 5 мг. У носителей генотипов SLCO1B1 - (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2c. 421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная суточная доза препарата Тевастор составляет 20 мг 1 раз/сут (см. - разделы "Фармакокинетика", "Особые указания" и "Лекарственное взаимодействие"). При одновременном применении препарата Тевастор с циклоспорином и ингибиторами протеазы ВИЧ (включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, - лопинавиром) возрастает риск возникновения миопатии (включая рабдомиолиз), поэтому следует рассмотреть возможность альтернативной терапии или временной отмены препарата Тевастор. В случае, если одновременное применение этих - препаратов неизбежно, следует оценить соотношение пользы/риска сопуствующей терапии с препаратом Тевастор и рассмотреть возможность снижения его дозы.

Противопоказания

Для таблеток 5, 10 и 20 мг — заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз или любое повышение активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) — тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения) — тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин) — миопатия — одновременный прием циклоспорина — беременность — период грудного вскармливания — отсутствие надежных методов контрацепции — непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу) — возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности) — повышенная чувствительность к компонентам препарата. Для таблеток 40 мг — заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз и любое повышение активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) — одновременный прием фибратовтяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения) — пациенты с факторами риска миопатии /рабдомиолиза: почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин), гипотиреоз, личный или семейный анализ мышечных заболеваний, миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы или фибратов в анамнезечрезмерное употребление алкоголясостояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина — одновременный прием циклоспорина — беременность — период грудного вскармливания — отсутствие надежных методов контрацепции — непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу) — возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности) — применение у пациентов азиатской расы — повышенная чувствительность к компонентам препарата. С осторожностью Для таблеток 5, 10 и 20 мг: наличие факторов риска развития миопатии и/или рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анализ наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы или фибратовчрезмерное употребление алкоголя, возраст старше 65 лет, состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатинарасовая принадлежность (азиатская раса), одновременное применение с фибратами, заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. Для таблеток 40 мг: почечная недостаточность (КК более 60 мл/мин), возраст старше 65 лет, заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Применение при беременности и кормлении грудью

Тевастор противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. При диагностировании беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно. Женщины репродуктивного возраста должны применять надежные методы контрацепции. Поскольку холестерин и продукты его биосинтеза важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата. Данные о выделении розувастатина в грудное молоко отсутствуют, поэтому при необходимости применения препарата Тевастор в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Побочные эффекты, наблюдаемые при применении препарата Тевастор, 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 эффектов: часто (>1/100, меньше 1/10), нечасто (>1/1000, меньше 1/100), редко (>1/10 000, меньше 1 /1000), очень редко (меньше 1/10 000), неизвестная 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, боль в животе, редко - панкреатит. Со стороны кожных покровов: нечасто - кожный зуд, сыпь, крапивница. Со стороны костно-мышечной системы: часто - миалгия, редко - миопатия (включая миозит), рабдомиолиз. При применении препарата Тевастор во всех дозах, особенно в дозах более 20 мг - миалгия, миопатия (включая миозит), в редких случаях - рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее. Дозозависимое повышение активности КФК наблюдается у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев повышение активности КФК было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) терапию розувастатином следует приостановить. Со стороны мочевыводящей системы: у пациентов, получавших Тевастор, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или более) наблюдаются у менее 1% пациентов, получающих препарат в дозе 10-20 мг, и у приблизительно 3% пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. Со стороны печени: дозозависимое повышение активности

печеночных трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно. Со стороны лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности ГГТ, ЩФ, нарушения функции щитовидной железы. Прочие: часто - астенический синдром. Постмаркетинговое применение Со стороны крови и лимфатической системы: неуточненная частота - тромбоцитопения. Со стороны пищеварительной системы: редко - повышение активности печеночных трансаминаз, очень редко - желтуха, гепатит, неуточненная частота - диарея. Со стороны костно-мышечной системы: очень редко - артралгия, неуточненная частота - иммуноопосредованная некротизирующая миопатия. Со стороны ЦНС: очень редко - полиневропатия, потеря памяти. Со стороны дыхательной системы: неуточненная частота - кашель, одышка. Со стороны мочевыделительной системы: очень редко - гематурия. Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: неуточненная частота - синдром Стивенса-Джонсона. Со стороны репродуктивной системы: неуточненная частота - гинекомастия. Прочие: неуточненная частота - периферические отеки. При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна (в т. ч. бессонница, "кошмарные" сновидения), сексуальная дисфункция. Сообщалось о единичных случаях, интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов.

Передозировка

При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются. Лечение: при передозировке в случае необходимости проводят симптоматическую терапию, необходим контроль функции печени и активности КФК. Специфического антидота нет. Гемодиализ не эффективен.

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев, плазменная концентрация циклоспорина при этом не менялась. Начало терапии розувастатином или повышение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению Международного Нормализованного Отношения (МНО). Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО (в таких случаях рекомендуется мониторинг МНО). Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией. Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического -

взаимодействия между розувастатином и эзетимибом. Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза Cmax в плазме крови и AUC розувастатина. По данным специальных исследований соответствующего фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом не отмечено, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемофиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы никотиновой кислоты, увеличивают риск возникновения миопатии, когда применяются одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (вероятно, в связи с тем, что ингибиторы ГМГ-КоА могут вызвать миопатию и при применении в качестве монотерапии). Хотя точный механизм взаимодействия розувастатина с ингибиторами протеаз неизвестен, их одновременное применение может вызвать стойкое усиление действия розувастатина. В фармакокинетических исследованиях у здоровых добровольцев совместное применение 20 мг розувастатина и комбинации ингибиторов протеаз (лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг) вызывало приблизительно 2- и 5-кратное повышение AUC и Cmax соответственно. Поэтому одновременное применение розувастатина и ингибиторов протеаз при терапии пациентов с ВИЧ не рекомендуется. Одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось. Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и Cmax розувастатина на 30%, вероятно, в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина. Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов на фоне применения розувастатина. На основании исследований взаимодействия розувастатина с дигоксином клинически значимого взаимодействия не выявлено. Результаты исследований in vivo и in vitro показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с системой цитохрома P450.

Особые указания

Протеинурия, по большей части почечного происхождения, обнаруженная в результате тестирования, наблюдается у пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг и выше, и в большинстве случаев носит транзиторный характер. Такая протеинурия не является симптомом острой или прогрессирующей почечной патологии. Общее количество случаев серьезных почечных осложнений отмечается при применении розувастатина в дозе 40 мг. При применении препарата Тевастор в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели функции почек. Влияние на скелетную мускулатуру (миалгия, миопатия и очень редко рабдомиолиз) наблюдается у пациентов, принимающих препарат Тевастор, в частности, в дозе более 20 мг. Были зарегистрированы очень редкие случаи рабдомиолиза при применении эзетимиба с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Вероятность развития рабдомиолиза, как при применении розувастатина, так и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, выше при дозе 40 мг. Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК из-за вероятного искажения 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 (в 5 раз выше ВГН). Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно сообщить врачу при появлении новых, ранее не отмечавшихся симптомов, необъяснимой мышечной боли, слабости или судорог, особенно сочетающихся с лихорадкой и недомоганием. Терапию необходимо прекратить, если активность КФК в 5 раз выше ВГН или при наличии серьезных мышечных симптомов, вызывающих постоянный дискомфорт. При исчезновении симптомов и нормализации активности КФК, следует рассмотреть вопрос о повторном применении розувастатина при минимальной дозе и тщательном контроле. Рутинный мониторинг активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен. Рекомендуется проводить функциональную диагностику печени до и в течение 3 месяцев после начала терапии. Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами Исследований, направленных на изучение влияния препарата Тевастор на способность к управлению автотранспортом и работу с техникой, не проводилось. При применении препарата Тевастор следует соблюдать осторожность в связи с тем, что возможно развитие головокружения.

Условия хранения

В сухом месте