

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
УЛЬТРОКС® 10
УЛЬТРОКС® 20**

Торговое название

УЛЬТРОКС® 10
УЛЬТРОКС® 20

Международное непатентованное название

Розувастатин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг и 20 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - розувастатина кальция 10.4140 мг или 20.8280 мг, эквивалентно розувастатину 10 мг или 20 мг соответственно,

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кальция карбонат, целлюлоза микрокристаллическая РН 102, кросповидон (коллидон CL), гидроксипропилцеллюлоза SSL (HPC-SSL), магния стеарат

состав пленочной оболочки Колликоат IR белый II: сополимер спирта поливинилового и полиэтиленгликоля, кремния диоксид коллоидный, коповидон (Коллидон VA 64), титана диоксид (E171), каолин, натрия лаурилсульфат.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью и риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемические препараты. Гипохолестеринемические и гипотриглицеридемические препараты. HMG CoA редуктазы ингибиторы. Розувастатин.

Код АТХ С10АА07

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Максимальная концентрация розувастатина в крови достигается через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%. Примерно 88% розувастатина связывается с белками плазмы. Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10%) ферментами системы цитохрома P450. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-дисметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами. Розувастатин поглощается, преимущественно, печенью. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (ХС) и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Около 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде с фекалиями, оставшаяся часть выводится с мочой. Период полувыведения составляет 19 часов и не изменяется при увеличении дозы препарата. Терапевтический эффект появляется в течение 1 недели после начала терапии, через 2 недели лечения достигается 90% от максимально возможного эффекта, достигая максимума к 4 неделе, и поддерживается при регулярном приеме.

Фармакодинамика

УЛЬТРОКС® снижает повышенное содержание холестерина - липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает содержание аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП (липопротеидов очень низкой плотности), ТГ-ЛПОНП и увеличивает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-I.

УЛЬТРОКС® эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии, вне зависимости от расы, пола или возраста, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и с семейной гиперхолестеринемией.

Показания к применению

Взрослые пациенты с гиперхолестеринемией

- первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия), и смешанная дислипидемия (тип IIa и IIb по Фредериксону) 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 не подходит пациенту
- профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с повышенным риском развития первого сердечно-сосудистого заболевания в качестве вспомогательной терапии

Способ применения и дозы

Взрослые

Внутрь, не разжевывая и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой, независимо от приема пищи. При необходимости приема препарата в дозе 5 мг следует разделить таблетку УЛЬТРОКС® 10.

Перед началом терапии препаратом пациент должен соблюдать стандартную гиполипидемическую диету. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и ответа на лечение. При выборе начальной дозы следует руководствоваться уровнем содержания холестерина и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости, доза может быть увеличена до большей через 4 недели приема препарата. Повышение дозы препарата УЛЬТРОКС® должно быть постепенным.

В связи с возможным развитием побочных эффектов прием дозы 40 мг может проводиться только у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией 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 (в липидологических, диабетологических или кардиологических клиниках). Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не принимавшим препарат. После 2-4 недельной терапии и/или при повышении дозы УЛЬТРОКС® необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с повышенным риском развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания в качестве вспомогательной терапии

Рекомендуемая доза - 20 мг один раз в сутки.

Пожилые пациенты

Пациентам старше 70 лет рекомендуемая начальная доза 5 мг.

В других случаях не требуется коррекция дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется, рекомендуемая начальная доза

препарата 5 мг. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) противопоказано применение препарата УЛЬТРОКС®. У пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) - противопоказано применение препарата в дозировке 40 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайльд-Пью отсутствует.

Особые популяции. Этнические группы

При изучении фармакокинетических параметров Ультрокс® у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у японцев и китайцев. Следует учитывать данный факт при назначении розувастатина данным группам пациентов. Рекомендуемая начальная доза для пациентов азиатской расы составляет 5 мг.

Пациенты, предрасположенные к миопатии

Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, предрасположенными к развитию миопатии. Рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг.

Побочные действия

Часто (> 1/100, < 1/10)

- головная боль, головокружение
- тошнота, боли в животе, запор
- миалгии
- астенический синдром
- сахарный диабет II типа
- протеинурия

Нечасто (> 1/1000, < 1/100)

- зуд, сыпь, крапивница

Редко (> 1/10 000, < 1/1 000)

- реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек
- миопатии, рабдомиолиз
- повышение уровня «печеночных» трансаминаз, панкреатит
- тромбоцитопения

Очень редко (< 1/10 000)

- желтуха, гепатит
- полинейропатия, потеря памяти
- гематурия
- артралгия
- депрессия, расстройства сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения
- половая дисфункция
- гинекомастия

Неуточненной частоты

- диарея
- иммуноопосредованная некротизирующая миопатия
- кашель, одышка, отеки, сухожильные дисфункции, иногда осложненные разрывом
- синдром Стивенса-Джонсона

Противопоказания

- 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 верхней границей нормы)
- выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)
- миопатия
- одновременный приём циклоспорина
- беременность и период лактации
- у женщин детородного возраста при отсутствии адекватных методов контрацепции
- предрасположенность к развитию миотоксических осложнений
- наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы

Лекарственные взаимодействия

Циклоспорин и некоторые ингибиторы протеазы, включая комбинации с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром, повышают риск развития миопатии при одновременном назначении с УЛЬТРОКС®. Если совместное применение этих лекарственных средств с УЛЬТРОКС® неизбежно, следует тщательно проанализировать выгоды и риски одновременного лечения и скорректировать дозировку УЛЬТРОКС®.

Начало терапии препаратом УЛЬТРОКС® или увеличение его дозы у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению протромбинового времени. Отмена розувастатина или снижение дозы препарата может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется мониторинг МНО.

Совместное применение УЛЬТРОКС® и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза максимальной концентрации розувастатина в плазме крови (C_{max}) и AUC розувастатина. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (или дозы большие или эквивалентные 1 г/сутки) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном использовании с розувастатином. При одновременном приёме препарата с гемфиброзилом и другими липидснижающими средствами пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Несмотря на то, что точечный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеаз может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. Одновременное применение 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеаз (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) приводило к приблизительно двукратному или пятикратному увеличению AUC (0-24) (площади под кривой «концентрация-время») и (C_{max}) (максимальной концентрации в плазме крови) розувастатина соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеаз при лечении пациентов с ВИЧ не рекомендуется.

Одновременное применение УЛЬТРОКС® 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 часа после приема розувастатина.

Одновременное применение УЛЬТРОКС® и эритромицина приводит к уменьшению AUC (0 – t) розувастатина на 20 % и C_{max} розувастатина на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приёмом эритромицина.

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрилла на 26% и 34%, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Однако подобная комбинация широко использовалась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Совместное применение УЛЬТРОКС® и эзетимиба не приводило к изменению AUC или C_{max}. Тем не менее, нельзя исключать фармакодинамическое взаимодействие между УЛЬТРОКС® и эзетимибом в показателях неблагоприятных реакций.

Розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором ферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих ферментов. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином, флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 CYP3A4). Совместное применение УЛЬТРОКС® и итраконазола (ингибитора CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28%. Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом цитохрома P450.

Розувастатин является субстратом для определенных переносящих белков, включая переносчика поглощения печенью OATP1B1 и переносчика оттока БРРМЖ. Одновременное применение УЛЬТРОКС® с лекарственными средствами, которые являются ингибиторами этих переносящих белков, может привести к увеличению концентрации розувастатина в плазме и повышенному риску развития миопатии.

Особые указания

Для доз менее 40 мг: личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ- НМГ СоА редуктазы или фибратов, чрезмерное употребление алкоголя, гипотиреоз, расовая принадлежность (азиатская раса), одновременное назначение с фибратами, следует соблюдать осторожность.

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, возраст старше 65 лет, состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина, заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемая эпилепсия.

Применение в педиатрической практике

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена.

У пациентов, принимающих высокие дозы УЛЬТРОКС[®], в частности 40 мг, была отмечена протеинурия, главным образом тубулярная, выявленная методом испытания при помощи индикаторной полоски, в большинстве случаев преходящая или периодическая. Необходимо учитывать оценку почечной функции в ходе последующего наблюдения за пациентами, принимающими дозу 40 мг.

При применении препарата УЛЬТРОКС[®], в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

Определение КФК (*креатинфосфокиназы*) не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения КФК, это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходный уровень КФК существенно повышен (в 5 раз выше, чем верхняя граница нормы), через 5– 7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходный уровень КФК (выше более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы).

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 уровень КФК. Терапия должна быть прекращена, если уровень КФК значительно увеличен (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже, если уровень КФК в 5 раз меньше по сравнению с верхней границей нормы). Если симптомы исчезают и уровень КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении УЛЬТРОКС[®] или других ингибиторов НМГ СоА-редуктазы в меньших дозах при

тщательном наблюдении за пациентом. Рутинный контроль КФК при отсутствии симптомов не целесообразен.

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

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме УЛЬТРОКС® и сопутствующей терапии. Сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы НМГ CoA-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при сочетанном назначении с некоторыми ингибиторами НМГ CoA-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное назначение УЛЬТРОКС® и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении УЛЬТРОКС® и фибратов или ниацина.

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

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием УЛЬТРОКС® следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если уровень активности трансаминаз в сыворотки крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотериоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом УЛЬТРОКС®.

При применении статинов сообщалось о разовых случаях интерстициального заболевания легких, особенно, когда проводилась длительная терапия. Описываемые признаки могут включать одышку, сухой кашель и общее ухудшение состояния (усталость, потерю веса и лихорадку). Если имеются подозрения на развитие у пациента интерстициального заболевания легких, терапию статинами нужно прекратить.

У пациентов с уровнем глюкозы в крови натощак 5,6 – 6,9 ммоль/л, лечение розувастатином связывалось с повышенным риском заболевания сахарным диабетом.

Ингибиторы протеазы

Одновременное применение с ингибиторами протеазы не рекомендуется.

Особенности влияния на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При управлении автомобилем или работе с механизмами нужно учитывать, что во время терапии может возникать головокружение.

Передозировка

Симптомы - выраженность симптомов побочных эффектов

Лечение - симптоматическое и поддерживающие мероприятия. Необходим контроль функции печени и уровня КФК. Гемодиализ неэффективен.

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из форматеры алюминиевой и фольги алюминиевой печатной.

По 1 или 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в сухом, защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять после истечения срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель / Владелец регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан,

г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Адрес организации на территории Республики Казахстан принимающей претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственного средства и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты nobel@nobel.kz