ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПРЕВЕНТОР

(PREVENTOR)

Склад:

діюча речовина: розувастатин (rosuvastatin);

1 таблетка містить розувастатину 10 мг у вигляді розувастатину кальцію 10,40 мг або розувастатину 20 мг у вигляді розувастатину кальцію 20,80 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, кросповідон, повідон, магнію стеарат, опадрай II 85F рожевий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин. Код АТХ С10А А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Розувастатин − це селективний та конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що визначає швидкість реакції та перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А у мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка: орган-мішень для зменшення рівня холестерину.

Розувастатин збільшує кількість рецепторів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, та пригнічує печінковий синтез ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), таким чином зменшуючи загальну кількість частинок ЛПДНЩ та ЛПНЩ.

Лікарський засіб знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ) і підвищує рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він також зменшує рівень аліпопротеїну В (апоВ), ХС-не ЛПВЩ, ХС-

ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень аліпопротеїну А-1(апоА-І) [див. таблицю 1].

Лікарський засіб також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-не ЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення апоВ/апоА-І.

Таблиця 1

Відповідь на дозу у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу IIa та IIb

(відкоригована середньовідсоткова зміна порівняно з вихідним рівнем)

Доза	N	ХС-ЛПНЩ	Загальний ХС	ХС-ЛПВЩ	ТГ	ХС-неЛПВЩ	апоВ	апоА-І
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування лікарського засобу, 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект зазвичай досягається через 4 тижні та триває надалі.

Клінічна ефективність та безпека

Розувастатин ефективний у лікуванні дорослих із гіперхолестеринемією – із гіпертригліцеридемією або без неї – незалежно від раси, статі чи віку, а також у пацієнтів особливих груп, таких як хворі на цукровий діабет або пацієнти із сімейною гіперхолестеринемією.

За об’єднаними даними досліджень фази III розувастатин ефективно знижував рівень холестерину у більшості пацієнтів із гіперхолестеринемією типу IIa та IIb (середній початковий рівень ХС-ЛПНЩ становив приблизно 4,8 ммоль/л) до цільових значень, встановлених визнаним керівництвом Європейського товариства атеросклерозу (EAS; 1998); приблизно у 80 % пацієнтів, які приймали препарат у дозі 10 мг, вдалося досягти нормативного цільового рівня ХС-ЛПНЩ за EAS (<3 ммоль/л).

У великому дослідженні 435 пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією приймали розувастатин у дозах від 20 мг до 80 мг за схемою посиленого титрування дози. Сприятливий вплив лікарського засобу на показники ліпідів та досягнення цільового рівня відзначали при всіх дозах. Після титрування до добової дози 40 мг (12 тижнів лікування) ХС-ЛПНЩ знизився на 53 %. У 33 % пацієнтів було досягнуто нормативного рівня ХС-ЛПНЩ за EAS (<3 ммоль/л).

У відкритому дослідженні посиленого титрування доз відповідь на застосування розувастатину в дозах 20–40 мг вивчалася у 42 пацієнтів (включаючи 8 дітей) із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. У загальній популяції рівень ХС-ЛПНЩ знизився в середньому на 22 %.

У клінічних дослідженнях за участю обмеженої кількості пацієнтів спостерігався адитивний ефект розувастатину на зниження рівня тригліцеридів при застосуванні у комбінації з фенофібратом та на підвищення рівня ХС-ЛПВЩ при застосуванні у комбінації з ніацином (див. розділ «Особливості застосування»).

У багатоцентровому, подвійному сліпому, плацебо – контрольованому клінічному дослідженні (METEOR) 984 пацієнти віком 45–70 років із низьким ризиком ішемічної хвороби серця (визначеним як ризик за Фрамінгемською шкалою < 10 %протягом 10 років), середнім значенням ХС-ЛПНЩ 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), але із субклінічним атеросклерозом (визначеним за збільшенням товщини комплексу інтима-медія сонної артерії [ТКІМСА] були рандомізовані до двох груп та приймали один раз на добу або 40 мг розувастатину, або плацебо протягом 2 років. Порівняно із плацебо розувастатин значно сповільнював прогресування максимальної ТКІМСА у 12 точках сонної артерії на -0,0145 мм/рік [95 % довірчий інтервал -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Зміна порівняно з вихідним рівнем становила -0,0014 мм/рік (-0,12%/рік (статистично незначуща)) у групі розувастатину порівняно із прогресуванням 0,0131 мм/рік (1,12%/рік [p<0,0001]) у групі плацебо. Прямої кореляції між зменшенням ТКІМСА та зниженням ризику порушень з боку серцево-судинної системи продемонстровано не було. До дослідження METEOR були залучені пацієнти із низьким ризиком ішемічної хвороби серця, які не є представниками цільової популяції застосування лікарського засобу Превентор у дозі 40 мг. Дозу 40 мг слід призначати лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних розладів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

В інтервенційному дослідженні розувастатину з метою обґрунтування застосування статинів як засобу первинної профілактики (JUPITER) вплив розувастатину на частоту значних атеросклеротичних серцево-судинних захворювань оцінювали у 17 802 чоловіків (≥50 років) та жінок (≥60 років).

Учасники дослідження були випадковим чином розподілені до груп плацебо (n = 8901) або розувастатину в дозі 20 мг один раз на добу (n = 8901) і за ними спостерігали в середньому протягом 2 років.

Концентраця ХС-ЛПНЩ зменшилася на 45 % (p<0,001) у групі розувастатину порівняно з групою плацебо.

У post-hoc аналізі даних підгрупи пацієнтів високого ризику із вихідним значенням > 20 % за Фрамінгемською шкалою (1558 учасників) спостерігалося значне зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що охоплювала смерть від серцево–судинних захворювань, інсульт та інфаркт міокарда (p=0,028), у групі розувастатину порівняно з плацебо. Абсолютне зниження ризику подій становило 8,8 випадку на 1000 пацієнто–років. Показник загальної смертності лишався незміненим у цій групі високого ризику (p = 0,193). У post-hoc аналізі даних підгрупи високого ризику (9302 учасники загалом) із вихідним значенням ≥ 5 % за шкалою SCORE (екстрапольовано з метою включення даних учасників віком від 65 років) спостерігалося значуще зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що охоплювала смерть від серцево-судинних захворювань, інсульт та інфаркт міокарда (p = 0,0003), у групі розувастатину порівняно з плацебо. Зниження абсолютного ризику, вираженого за частотою подій, становило 5,1 випадку на 1000 пацієнто-років. Показник загальної смертності у цій підгрупі високого ризику лишався незміненим (p = 0,076).

У дослідженні JUPITER 6,6 % учасників групи прийому розувастатину та 6,2 % учасників групи плацебо припинили застосування досліджуваного лікарського засобу через побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями, що призводили до припинення лікування, були міалгія (0,3 % у групі розувастатину, 0,2 % у групі плацебо), абдомінальний біль (0,03 % у групі розувастатину, 0,02 % у групі плацебо) та висип (0,02 % у групі розувастатину, 0,03 % у групі плацебо). Найчастішими побічними реакціями, що спостерігалися у групі розувастатину із частотою, більшою або рівною відзначеній у групі плацебо, були інфекції сечових шляхів (8,7 % у групі розувастатину, 8,6 % у групі плацебо), назофарингіт (7,6 % у групі розувастатину, 7,2 %

у групі плацебо), біль у спині (7,6 % у групі розувастатину, 6,9 % у групі плацебо) та міалгія (7,6 % у групі розувастатину, 6,6 % у групі плацебо).

Діти

У подвійному сліпому, рандомізованому, багатоцентровому, плацебо-контрольованому 12-тижневому дослідженні (n = 176, 97 учасників чоловічої статі та 79 учасників жіночої статі) із подальшим 40–тижневим періодом (n = 173, 96 учасників чоловічої статі та 77 учасників жіночої статі) відкритого титрування дози розувастатину пацієнти віком 10–17 років (II–IV стадії розвитку за Таннером, дівчата, у яких менструації почалися щонайменше 1 рік тому) із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією протягом 12 тижнів отримували розувастатин у дозі 5 мг на добу, 10 мг на добу або 20 мг на добу або плацебо, після чого всі учасники щодня приймали розувастатин протягом 40 тижнів. На початку дослідження приблизно 30 % пацієнтів були віком 10–13 років та приблизно 17 %, 18 %, 40 % та 25 % із них знаходились на II, III, IV та V стадії розвитку за Таннером відповідно.

Рівень ХС-ЛПНЩ зменшився на 38,3 %, 44,6 % та 50,0 % відповідно у групах прийому розувастатину в дозі 5 мг, 10 мг та 20 мг порівняно із 0,7 % у групі плацебо.

Наприкінці 40-тижневого періоду відкритого титрування дози для досягнення цільового рівня (максимальна доза становила 20 мг один раз на добу) у 70 з 173 пацієнтів (40,5 %) вдалося досягти цільового рівня ХС-ЛПНЩ менше 2,8 ммоль/л.

Після 52 тижнів досліджуваного лікування не було виявлено жодного впливу на ріст, масу, індекс маси тіла (ІМТ) або на статеве дозрівання (див. розділ «Особливості застосування»). Це дослідження (n = 176) не прийнятне для порівняння рідких побічних реакцій.

Розувастатин також вивчали у 2-річному відкритому дослідженні із цільовою титрацією дози у 198 дітей з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією у віці від 6 до 17 років (88 учасників чоловічої статі та 110 учасників жіночої статі, стадія розвитку за Таннером <II-V). Початкова доза для всіх пацієнтів становила 5 мг розувастатину один раз на добу. Пацієнтам віком від 6 до 9 років (n = 64) дозу титрували до максимальної дози 10 мг один раз на добу, а пацієнтам віком від 10 до 17 років (n = 134) – до максимальної дози 20 мг один раз на добу.

Після 24 місяців лікування розувастатином середнє зниження від вихідного значення ХС-ЛПНЩ, визначене за методом найменших квадратів, становило -43 % (вихідний рівень: 236 мг/дл, місяць 24: 133 мг/дл). Для кожної вікової групи середнє зниження від вихідного значення ХС-ЛПНЩ, визначене за методом найменших квадратів, становило -43% (вихідний рівень: 234 мг/дл, місяць 24: 124 мг/дл), -45 % (вихідний рівень: 234 мг/дл, місяць 24: 124 мг/дл) та -35 % (вихідний рівень: 241 мг/дл, місяць 24: 153 мг/дл) у вікових групах від 6 до < 10, від 10 до < 14 і від 14 до < 18 років відповідно.

Результатом застосування розувастатину в дозах 5 мг, 10 мг і 20 мг також були статистично значущі середні зміни порівняно з вихідними показниками таких вторинних змінних величин ліпідів і ліпопротеїнів: ХС-ЛПВЩ, загальний ХС, ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ, ТГ/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ, апоВ, апоВ/апоА-1. Кожна з цих змін демонструвала поліпшення ліпідних реакцій і зберігалася протягом 2 років.

Після 24 місяців лікування жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було (див. розділ «Особливості застосування»).

У рандомізованому, подвійному – сліпому, плацебо–контрольованому, багатоцентровому, перехресному дослідженні вивчали розувастатин у дозі 20 мг один раз на добу у порівняно з

плацебо за участю 14 дітей та підлітків (віком від 6 до 17 років) з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. Дослідження включало активну 4-тижневу підготовчу фазу з дотриманням дієти, під час якої пацієнтів лікували розувастатином у дозі 10 мг, перехресну фазу, що складалася з 6-тижневого періоду лікування розувастатином у дозі 20 мг із попереднім або подальшим 6-тижневим лікуванням плацебо, та 12-тижневу підтримуючу фазу, протягом якої всі пацієнти отримували 20 мг розувастатину. Пацієнти, які перебували на терапії езетимібом або аферезом, продовжували отримувати це лікування протягом усього дослідження.

Статистично значуще (p = 0,005) зниження рівня ХС-ЛПНЩ (22,3 %; 85,4 мг/дл, або 2,2 ммоль/л) спостерігали через 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг порівняно з плацебо. Спостерігалося статистично значуще зниження загального ХС (20,1%, p=0,003), ХС-неЛПВЩ (22,9 %, p=0,003) і апоВ (17,1 %, p=0,024). Також спостерігалося зниження рівнів ТГ, ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та апоВ/апоА-I після 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг порівняно з плацебо. Зниження рівня ХС-ЛПНЩ через 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг з наступними 6 тижнями лікування плацебо зберігалося протягом 12 тижнів безперервної терапії. У одного пацієнта спостерігалося подальше зниження рівня ХС-ЛПНЩ (8,0 %), загального ХС (6,7 %) і ХС-неЛПВЩ (7,4 %) після 6 тижнів лікування з титруванням дози до 40 мг.

Під час продовження відкритого лікування розувастатином у дозі 20 мг у 9 з цих пацієнтів до 90 тижнів зниження рівня ХС-ЛПНЩ зберігалося в межах від -12,1 % до -21,3 %.

У відкритому дослідженні посиленого титрування доз у 7 оцінюваних дітей і підлітків (віком від 8 до 17 років) з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією (див. вище) відсоток зниження рівня ХС-ЛПНЩ (21,0 %), загального ХС (19,2 %) та ХС-неЛПВЩ (21,0 %) від вихідного рівня після 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг відповідав тому, що спостерігалося у вищезгаданому дослідженні у дітей та підлітків з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов’язання надавати результати досліджень розувастатину у всіх підгрупах дітей з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, первинною комбінованою (змішаною) дисліпідемією та для профілактики порушень з боку серцево-судинної системи (див. розділ «Спосіб застосування та дози» для отримання інформації щодо застосування дітям).

Фармакокінетика.

Всмоктування

Максимальна концентрація розувастатину у плазмі крові (C_{max}) досягається приблизно через 5 годин після перорального застосування. Абсолютна біодоступність становить приблизно 20 %.

Розподіл

Розувастатин значною мірою захоплюється печінкою, яка є основним місцем синтезу холестерину та кліренсу ХС-ЛПНЩ. Об’єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Приблизно 90 % розувастатину зв’язується з білками плазми крові, переважно з альбуміном.

Метаболізм

Розувастатин зазнає незначного метаболізму (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in*

vitro із застосуванням гепатоцитів людини свідчать, що розувастатин є слабким субстратом для метаболізму на основі ферментів цитохрому P450. Основним задіяним ізоферментом є CYP2C9, дещо меншу роль відіграють 2C19, 3A4 та 2D6. Основними визначеними метаболітами є N-десметиловий та лактоновий метаболіти. N-десметил-метаболіт приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактоновий метаболіт вважається клінічно неактивним. На розувастатин припадає більше 90 % активності циркулюючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.

Виведення

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому стані з калом (разом всмоктана та невсмоктана діюча речовина), а решта виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться із сечею у незміненому вигляді. Період напіввиведення із плазми крові становить приблизно 19 годин і не збільшується при підвищенні дози. Середнє геометричне значення кліренсу лікарського засобу із плазми крові становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації – 21,7 %). Як і в разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, печінкове захоплення розувастатину відбувається за участю мембранного транспортера OATP-C, який відіграє важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно дозі. При багаторазовому щоденному застосуванні параметри фармакокінетики не змінюються.

Особливі групи пацієнтів

Вік та стать

Не спостерігалося клінічно значущого впливу віку або статі на фармакокінетику розувастатину у дорослих. Фармакокінетика розувастатину у дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була подібною до фармакокінетики у дорослих добровольців (див. розділ «Діти»).

Раса

Дослідження фармакокінетики виявили, що у пацієнтів монголоїдної раси (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців) медіанні значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) та максимальної концентрації (C_{max}) приблизно вдвічі вищі, ніж у представників європеоїдної раси; у індусів медіанні значення AUC та C_{max} підвищені приблизно в 1,3 раза. Аналіз популяційної фармакокінетики не виявив клінічно значущої різниці між пацієнтами європеоїдної та негроїдної рас.

Порушення функції нирок

У дослідженні за участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок змін плазмових концентрацій розувастатину або N-десметил-метаболіту в осіб зі слабкою або помірною недостатністю відзначено не було. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) плазмова концентрація розувастатину була у 3 рази вища, а рівнень N-десметил-метаболіту у 9 разів вищий, ніж у здорових добровольців. Рівноважні плазмові концентрації розувастатину у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, були приблизно на 50 % вищими, ніж у здорових добровольців.

Хворі з печінковою недостатністю

У хворих із різним ступенем печінкової недостатності з балом 7 та нижче за шкалою Чайлда-П'ю не виявлено збільшення періоду напіввиведення розувастатину. Однак у пацієнтів з оцінкою 8 і 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю було відзначено подовження періоду напіввиведення приблизно у 2 рази порівняно з аналогічним показником у пацієнтів з нижчими показниками за шкалою Чайлда-П'ю. Досвід застосування розувастатину пацієнтам із балом вище 9 за шкалою Чайлда-П'ю відсутній.

Генетичний поліморфізм

Розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, в тому числі розувастатину, відбувається за участю транспортних білків OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів із генетичним поліморфізмом SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину (AUC). В окремих випадках поліморфізму SLCO1B1 c.521CC та ABCG2 c.421AA експозиція розувастатину підвищена порівняно з генотипами SLCO1B1 c.521TT або ABCG2 c.421CC. Спеціальне генотипування у клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам із таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу лікарського засобу.

Діти

Два дослідження фармакокінетики розувастатину (у вигляді таблеток) у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 10 до 17 років або від 6 до 17 років (загалом 214 пацієнтів) показали, що експозиція препарату в дітей нижча або подібна до експозиції у дорослих пацієнтів. Експозиція розувастатину була передбачуваною відповідно до дози та тривалості прийому протягом більше ніж 2 років спостережень.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії

Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років із первинною гіперхолестеринемією (тип IIa, зокрема із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (тип IIb) як доповнення до дієти, коли дотримання дієти та застосування інших немедикаментозних засобів (наприклад, фізичних вправ, зниження маси тіла) є недостатнім.

Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років при гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших ліпідознижувальних засобів лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ) або у разі, коли таке лікування є недоречним.

Профілактика серцево-судинних порушень

Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення, як доповнення до корекції інших факторів ризику.

Протипоказання.

– Гіперчутливість до розувастатину або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

– Захворювання печінки в активній фазі, в тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці крові, що у 3 рази перевищують верхню межу норми.

– Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

– Міопатія.

– Одночасне застосування з комбінацією софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Одночасне застосування з циклоспорином.

– Період вагітності або годування груддю. Лікарський засіб протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать:

– порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);

– гіпотиреоз;

– наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових м’язових захворювань;

– наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої застосуванням інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;

– зловживання алкоголем;

– ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові;

– приналежність пацієнтів до монголоїдної раси;

– супутнє застосування фібратів (див. розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив супутніх препаратів на розувастатин

Інгібітори транспортних білків

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, зокрема печінкового транспортера захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування розувастатину з лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрації розувастатину в плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози», таблицю 2).

Циклоспорин

У період супутнього застосування значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Лікарський засіб Превентор протипоказаний пацієнтам, які одночасно застосовують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»). Одночасне застосування не впливало на концентрацію циклоспорину в плазмі крові.

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, супутнє застосування інгібіторів протеази може значно підвищувати AUC розувастатину (див. таблицю 2). Наприклад, у дослідженні фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та C_{max} розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування лікарського засобу Превентор та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози лікарського засобу, зважаючи на очікуване зростання AUC розувастатину (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози», таблицю 2).

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби

Одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу призводило до зростання AUC та C_{max} розувастатину в 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»).

Зважаючи на дані спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижувальні дози (> або = 1 г на добу) ніацину (нікотинової кислоти) збільшують ризик міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА, ймовірно, за рахунок того, що вони можуть спричиняти міопатію, коли їх застосовують окремо. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід починати терапію з дози 5 мг.

Езетиміб

Одночасне застосування розувастатину в дозі 10 мг та езетимібу 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза (див. Таблицю 2). Не можна виключати фармакодинамічної взаємодії між розувастатином та езетимібом, що може призвести до побічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Антацидні препарати

Одночасне застосування розувастатину із суспензіями антацидних лікарських засобів, що містять гідроксид алюмінію або магнію, знижувало концентрацію розувастатину в плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект був менш вираженим у разі застосування антацидних засобів через 2 години після застосування розувастатину. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалася.

Еритроміцин

Одночасне застосування розувастатину та еритроміцину знижувало AUC розувастатину на 20 %, а C_{max} – на 30 %. Ця взаємодія може бути спричинена посиленою перистальтикою кишечнику внаслідок дії еритроміцину.

Тикагрелор:

Тикагрелор може спричиняти ниркову недостатність а також впливає на ниркову екскрецію розувастатину, збільшуючи ризик накопичення розувастатину. Хоча точний механізм невідомий, у деяких випадках одночасне застосування тикагрелору та розувастатину призводило до зниження функції нирок, підвищення рівня креатинфосфокинази (КФК) та рабдоміолізу. Рекомендується проводити контроль функції нирок та рівня КФК при одночасному застосуванні тикагрелору та розувастатину.

Ферменти цитохрому Р450

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому Р450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Тому взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого Р450, не очікується. Не спостерігалося клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину

За необхідності застосування лікарського засобу Превентор з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати AUC розувастатину, дозу лікарського засобу Превентор потрібно скоригувати. Якщо очікується, що AUC розувастатину зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування слід починати з дози 5 мг 1 раз на добу. Максимальну добову дозу лікарського засобу Превентор слід скоригувати таким чином, щоб очікувана AUC розувастатину не перевищувала AUC, що відзначається при прийомі дози 40 мг/добу без застосування препаратів, що взаємодіють з лікарським зсасобом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзилом доза лікарського засобу Превентор становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні з комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 раза).

Якщо лікарський засіб збільшує AUC розувастатину менш ніж у 2 рази, початкову дозу зменшувати не потрібно, але слід дотримуватися обережності при збільшенні дози лікарського засобу Превентор до понад 20 мг.

Таблиця 2

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

(AUC; у порядку зменшення величини)

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (400 мг-100 мг-100 мг) воксилапревір (100 мг) один раз на добу протягом 15 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 7,4 раза
Циклоспорин від 75 мг 2 рази на добу до 200 мг 2 рази на добу, 6 місяців	10 мг 1 раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 раза
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Симепривір 150 мг 1 раз на добу, 7 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,8 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 17 днів	20 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза

Капматиніб 400 мг 2 рази на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,1 раза
Клопідогрел 300 мг одноразова доза навантаження, потім 75 мг протягом 24 годин	20 мг, одноразова доза	↑ 2,0 рази
Фостаматиніб 100 мг 2 рази на добу	20 мг, одноразова доза	↑ 2,0 рази
Фебуксостат 120 мг 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Елтромбопак 75 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раза
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раза
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 рази на добу	дані відсутні	↑ 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза **
Езетиміб 10 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раза **
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ 20 %
Байкалін 50 мг 3 рази на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ 47 %
Регорафеніб 160 мг, 1 раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Велпатасвір 100 мг, 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Омбітасвір 25 мг/парітапревір 150 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу/дасабувір 400 мг 2 рази на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 раза
Терифлуномід	дані відсутні	↑ 2,5 раза
Гразопревір 200 мг/Елбасвір 50 мг 1 раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 раза
Глекапревір 400мг/пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу, 7 днів	5 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 раза

* Дані, представлені як зміна в х разів, являють собою співвідношення між застосуванням розувастатину у комбінації та окремо. Дані, представлені у вигляді % зміни, являють собою % різницю відносно показників при застосуванні розувастатину окремо.

Збільшення позначено значком ↑, зменшення – ↓

** Було проведено кілька досліджень взаємодії при різних дозах лікарського засобу розувастатину, в таблиці 2 подано найбільш значуще співвідношення.

Лікарські засоби / комбінації, які не мали клінічно значущого впливу на співвідношення AUC розувастатину при одночасному застосуванні: алеглітазар 0,3 мг 7 днів; фенофібрат 67 мг 7 днів 3 рази на добу; флуконазол 200 мг 11 днів 1 раз на добу; фозампренавір 700 мг / ритонавір 100 мг 8 днів 2 рази на добу; кетоконазол 200 мг 7 днів 2 рази на добу; рифампін 450 мг 7 днів 1 раз на добу; силімарин 140 мг 5 днів 3 рази на добу.

Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби

Антагоністи вітаміну К

Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування лікарського засобу Превентор або при підвищенні його дози у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К (наприклад, варфарин або інший кумариновий антикоагулянт), можливе підвищення Міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Припинення застосування лікарського засобу Превентор або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках рекомендується належний моніторинг МНС.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення рівня у плазмі крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Даних щодо фармакокінетики лікарських засобів у пацієнтів, які одночасно застосовують розувастатин та ГЗТ, немає, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак комбінацію широко застосовувалася жінкам у межах клінічних досліджень ця комбінація переносилася добре.

Дигоксин

За даними досліджень із взаємодії, не очікується клінічно значущої взаємодії.

Фузидова кислота

Дослідження взаємодії розувастатину та фузидової кислоти не проводились. Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, може підвищуватися при одночасному застосуванні системної фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний, фармакокінетичний або і те й інше) поки невідомий. Повідомлялося про випадки рабдоміолізу (включаючи деякі летальні випадки) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію.

Пацієнтам, у яких застосування системної фузидової кислоти вважається необхідним, застосування лікарського засобу Превентор слід припинити на період усього курсу лікування фузидовою кислотою. Також див. розділ «Особливості застосування».

Діти

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих. Ступінь взаємодії у дітей невідомий.

Особливості застосування.

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно канальцевого походження, спостерігалася у тих пацієнтів, які лікувалися вищими дозами розувастатину, зокрема 40 мг, і у більшості випадків була тимчасовою або переривчастою. Протеїнурія не була передвісником гострої або прогресуючої хвороби нирок (див. розділ «Побічні реакції»).

Побічні реакції з боку нирок відзначалися частіше при застосуванні дози 40 мг. Пацієнтам, які приймають лікарський засіб у дозі 40 мг, слід регулярно перевіряти функцію нирок.

Вплив на скелетну мускулатуру

Порушення з боку кістково-м’язової системи, наприклад: міалгія, міопатія, зрідка − рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які приймали розувастатин у будь-яких дозах, особливо у дозі більше 20 мг. Поодинокі випадки рабдоміолізу відзначалися при застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Не можна виключати можливості фармакодинамічної взаємодії, тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, повідомлення про випадки

рабдоміолізу, пов’язаного із застосуванням розувастатину, траплялися частіше при застосуванні дози 40 мг.

Визначення рівня креатинфосфокінази (КФК)

Рівень КФК не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або за наявності можливих альтернативних причин підвищення КФК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо вихідний рівень КФК значно підвищений (> 5 разів вище верхньої межі норми), протягом 5–7 днів необхідно зробити додатковий підтверджувальний аналіз. Якщо результат повторного аналізу підтверджує початковий рівень > 5 разів верхньої межі норми, починати лікування не слід.

Перед початком лікування

Розувастатин, як і решту інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам із факторами, що спричиняють ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу.

До таких факторів належать:

– порушення функції нирок;

– гіпотиреоз;

– наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових м’язових захворювань;

– наявність в анамнезі міотоксичності на тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;

– зловживання алкоголем;

– вік > 70 років;

– ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня розувастатину у плазмі крові (див. розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»);

– одночасне застосування фібратів.

У таких пацієнтів пов’язаний із лікуванням ризик потрібно оцінювати, порівнюючи з очікуваною користю; також рекомендується клінічний моніторинг. Якщо вихідний рівень КФК значно підвищений (> 5 разів вище верхньої межі норми), лікування починати не слід.

У період лікування

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти свого лікаря про м’язовий біль, слабкість або судоми невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або гарячкою. У цих пацієнтів потрібно виміряти рівень КФК. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо рівень КФК значно підвищений (> 5 разів вище верхньої межі норми) або якщо симптоми з боку м’язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівень КФК ≤ 5 разів вище верхньої межі норми). У разі зникнення симптомів та нормалізації рівня КФК можна поновити терапію розувастатином або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярний контроль рівня КФК у пацієнтів без вищевказаних симптомів не потрібний. Дуже

рідко повідомлялося про випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, в тому числі розувастатином. Клінічними проявами ІОНМ є слабкість проксимальних м'язів та підвищення рівня КФК у сироватці крові, що зберігаються навіть після відміни застосування статинів.

Міастенія

У поодиноких випадках повідомлялося, що статини індукують «**de novo**» або загострюють вже існуючу міастенію гравіс або очну міастенію (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів слід припинити прийом лікарського засобу Превентор. **Повідомлялося про рецидиви при повторному застосуванні того самого або іншого статину.**

У клінічних дослідженнях не було отримано доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин та супутні препарати. Однак підвищення частоти міозиту та міопатії відзначалося у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиновою кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Тому застосовувати розувастатин у комбінації з гемфіброзилом не рекомендується. Сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні розувастатину з фібратами або ніацином потрібно порівняти з потенційним ризиком при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування фібратів та розувастатину в дозі 40 мг протипоказано, (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Лікарський засіб Превентор не слід застосовувати спільно зі системними лікарськими засобами фузидової кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Пацієнтам, у яких застосування системної фузидової кислоти вважається необхідним, лікування статинами слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Повідомлялося про рабдоміоліз (зокрема про декілька летальних випадків) у пацієнтів, які отримували комбінацію фузидової кислоти та статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам слід порадити негайно звернутися за медичною допомогою, якщо вони відчувають будь-які симптоми м'язової слабкості, болю або хворобливої чутливості. Терапію статинами можна повторно поновити через сім днів після останньої дози фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли необхідна пролонгована системна фузидова кислота, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, необхідність одночасного застосування лікарського засобу Превентор та фузидової кислоти повинна розглядатися тільки в кожному конкретному випадку й під ретельним медичним наглядом.

Лікарський засіб Превентор не слід застосовувати пацієнтам із гострими, серйозними станами, що свідчать про міопатію або можливість розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу такими як сепсис, артеріальна гіпотензія, значне хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади або неконтрольовані судоми).

Тяжкі шкірні побічні реакції

Тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона **(ССД) та реакцію на лікарський засіб з еозинофілію та системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть загрожувати життю або призвести до летального наслідку при застосуванні розувастатину (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікарського засобу потрібно проінформувати пацієнтів про ознаки та симптоми тяжких шкірних**

реакцій і здійснювати ретельний нагляд за станом пацієнтів під час лікування. Якщо виникають ознаки й симптоми, що вказують на цю реакцію, потрібно негайно припинити застосування лікарського засобу Превентор та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулась така серйозна реакція, як синдром Стівенса-Джонсона та DRESS, у зв'язку із застосуванням лікарського засобу Превентор такому пацієнту лікування відновлювати не можна.

Вплив на печінку

Які і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, лікарський засіб Превентор слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки.

Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком лікування та через 3 місяці лікування. Застосування препарату слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більше ніж утричі перевищує верхню межу норми. Частота повідомлень про серйозні побічні реакції з боку печінки (переважно про підвищення рівня трансаміназ печінки) більша при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, зумовленою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, слід спочатку вилікувати основну хворобу, перш ніж починати терапію лікарським засобом Превентор.

Зрідка повідомляли про летальні або нелетальні випадки печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали статини, в тому числі розувастатин. Якщо на тлі лікування розувастатином розвивається серйозне ураження печінки з клінічною симптоматикою та/або гіпербілірубінемією чи жовтяницею, потрібно негайно припинити застосування розувастатину. Якщо інші причини не виявлено, не слід поновлювати застосування лікарського засобу Превентор.

Раса

Відомо, що у процесі досліджень фармакокінетики спостерігалося зростання AUC у пацієнтів монголоїдної раси приблизно вдвічі порівняно з представниками європеоїдної раси. Для таких пацієнтів необхідна корекція дози розувастатину (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»). Слід враховувати збільшену системну експозицію при лікуванні пацієнтів монголоїдної раси, у яких гіперхолестеринемія не контролюється у достатньою мірою дозами до 20 мг.

Інгібітори протеази

Підвищена системна експозиція до розувастатину спостерігалася у осіб, які застосовували розувастатин разом з різними інгібіторами протеази, у поєднанні із ритонавіром. Слід зважити як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою розувастатину у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози препарату у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування розувастатину з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза лікарського засобу не скоригована (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

Непереносимість лактози

Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом

лактази Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Інтерстиціальне захворювання легень

Під час застосування деяких статинів, особливо при тривалому лікуванні, повідомляли про виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легень (див. розділ «Побічні реакції»). До проявів цієї хвороби можна віднести задишку, непродуктивний кашель та загальне погіршення стану (стомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). У разі підозри на інтерстиціальну хворобу легень застосування статинів слід припинити.

Цукровий діабет

Деякі дані свідчать, що статини підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів, яким загрожує високий ризик розвитку діабету в майбутньому, можуть спричиняти гіперглікемію такого рівня, за якого необхідне належне лікування діабету. Цю загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, тому вона не повинна бути підставою для припинення терапії статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6–6,9 ммоль/л, (ІМТ) > 30 кг/м^2, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити клінічний та біохімічний контроль.

У дослідженні JUPITER зареєстрована загальна частота цукрового діабету становила 2,8 % у групі прийому розувастатину та 2,3 % − у групі плацебо, переважно у пацієнтів із рівнем глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Діти

Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ та вторинних характеристик статевого дозрівання за Таннером у дітей віком від 6 до 17 років, які приймали розувастатин, обмежена періодом тривалістю 2 роки. За вказаний період жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було (див. розділ «Фармакодинаміка»). Досвід клінічних досліджень застосування препарату дітям та підлікам обмежений, довготривалі ефекти застосування розувастатину (>1 року) на статеве дозрівання невідомі.

У дітей та підлітків, які приймали розувастатин, підвищення рівня КФК > 10 разів вище верхньої межі норми та симптоми з боку м’язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше порівняно з такими у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»).

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить лактозу моногідрат, тому у разі встановлення непереносимості деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності та годування груддю.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати належні засоби контрацепції.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину відіграють істотну роль у розвитку плода, потенційний ризик від пригнічення ГМГ-КоА-редуктази перевищує користь від застосування лікарського засобу в період вагітності. Дані досліджень на тваринах щодо токсичного впливу на репродуктивну функцію обмежені. Якщо пацієнтка завагітніє в період застосування цього лікарського засобу, лікування слід негайно припинити.

Розувастатин потрапляє у молоко щурів. Даних щодо проникнення розувастатину в грудне молоко людини немає (див. розділ «Протипоказання»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу розувастатину на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводили. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості препарату, малоймовірно, що лікарський засіб Превентор впливатиме на таку здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення у період лікування розувастатином.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну холестеринзнижувальну дієту, якої необхідно дотримуватися впродовж лікування. Дозу слід підбирати індивідуально залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, керуючись поточними рекомендаціями.

Лікарський засіб Превентор можна приймати у будь-який час дня, незалежно від вживання їжі.

Лікування гіперхолестеринемії

Рекомендована початкова доза лікарського засобу становить 5 мг* або 10 мг перорально 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і переведених на прийом розувастатину з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. При виборі початкової дози слід враховувати рівень холестерину в кожного окремого пацієнта та ризик серцево-судинних порушень у майбутньому, а також ймовірність розвитку небажаних реакцій. За необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»). Враховуючи те, що на тлі застосування розувастатину в дозі 40 мг небажані реакції виникають частіше, ніж при менших дозах (див. розділ «Побічні реакції»), остаточно титрувати дозу до 40 мг варто лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних порушень (зокрема у хворих із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти мети лікування при застосуванні дози 20 мг і які перебуватимуть під регулярним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»). На початку прийому лікарського засобу в дозі 40 мг рекомендований нагляд спеціалістів.

Профілактика порушень з боку серцево-судинної системи

У дослідженні для зниження ризику порушень з боку серцево-судинної системи розувастатин застосовували у дозі 20 мг на добу (див. розділ «Фармакодинаміка»)

Пацієнти літнього віку

Рекомендована початкова доза для пацієнтів віком >70 років становить 5 мг* (див. розділ «Особливості застосування»). Інша корекція дози з огляду на вік не потрібна.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна.

Рекомендована початкова доза для пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв) становить 5 мг*. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок. Застосування лікарського засобу Превентор пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Фармакокінетика» та «Протипоказання»)

Пацієнти із порушеннями функції печінки

У пацієнтів із порушеннями функції печінки, що оцінювалися у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не спостерігалося. Однак у осіб із порушеннями у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю системна експозиція зростала (див. розділ «Фармакокінетика»). У таких пацієнтів доцільною є оцінка функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування препарату пацієнтам, які набрали більше 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю, відсутній. Розувастатин протипоказаний пацієнтам із активними захворюваннями печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Раса

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція препарату (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг*. Застосування дози 40 мг таким пацієнтам протипоказане.

Генетичний поліморфізм

Певні типи генетичного поліморфізму можуть призводити до підвищення AUC розувастатину (див. розділ «Фармакокінетика»). Пацієнтам із відомою наявністю таких типів поліморфізму рекомендується застосовувати меншу добову дозу розувастатину.

Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії

Рекомендована початкова доза для пацієнтів із факторами ризику що спричиняють розвиток міопатії, 5 мг* (див. розділ «Особливості застосування»).

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування

Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (в тому числі рабдоміолізу) зростає при одночасному застосуванні розувастатину з певними лікарськими засобами, що можуть підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі крові внаслідок взаємодії з цими транспортними білками (наприклад, циклоспорином та певними інгібіторами протеази, в тому числі комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром, див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). По можливості слід розглянути

застосування альтернативних лікарських засобів та у разі необхідності тимчасово перервати терапію лікарським засобом Превентор. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із лікарським засобом Превентор уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкорегувати дозу лікарського засобу Превентор (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Застосування лікарського засобу дітям повинен проводити лише спеціаліст.

Застосовують дітям та підліткам віком від 6 до 17 років (хлопчики на стадії розвитку II та вище за Таннером та дівчата, в яких менструації почалися щонайменше рік тому).

Звичайна початкова добова доза для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5 мг* на добу.

- Звичайна доза для дітей віком від 6 до 9 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 5 мг до 10 мг перорально один раз на добу. Безпека та ефективність застосування розувастатину в дозах більше 10 мг у цій популяції не досліджувалися.

- Звичайна доза для дітей віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 5 мг до 20 мг перорально один раз на добу. Безпека та ефективність застосування розувастатину в дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджувалися.

Підвищувати дозу слід відповідно до індивідуальної відповіді дитини на лікування та переносимості лікарського засобу, дотримуючись рекомендацій щодо лікування дітей (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії розувастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і впродовж лікування.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Рекомендована максимальна доза для дітей віком від 6 до 17 років із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 20 мг один раз на добу.

Рекомендована початкова доза становить від 5 мг до 10 мг один раз на добу залежно від віку, маси тіла та попереднього застосування статинів. Підвищувати до максимальної дози 20 мг один раз на добу слід відповідно до індивідуальної відповіді дитини на лікування та переносимості препарату, дотримуючись рекомендацій щодо лікування дітей (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії розувастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом лікування.

Досвід лікування цієї популяції у дозах більше 20 мг обмежений.

Таблетки по 40 мг не застосовують дітям.

Діти віком до 6 років

Безпека та ефективність застосування розувастатину дітям віком до 6 років не вивчались. Таким чином, препарат Превентор не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років.

Передозування.

Специфічного лікування передозування немає. Лікування симптоматичне, рекомендована підтримуюча терапія. Потрібно контролювати функції печінки та рівень КФК. Ефективність гемодіалізу малоймовірна.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що відзначаються при застосуванні розувастатину, зазвичай легкі та тимчасові. Побічні реакції класифіковані за частотою та системно-органними класами (СОК). За частотою побічні реакції розподілені таким чином: часто (≥1/100 та <1/10), нечасто (≥1/1000 та <1/100), рідко (≥1/10000 та <1/1000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

З боку органів зору:

частота невідома: очна міастенія.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:

частота невідома: кашель, задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту:

часто: запор, нудота, абдомінальний біль;

рідко: панкреатит;

частота невідома: діарея.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів:

рідко: підвищення рівня печінкових трансаміназ;

дуже рідко: жовтяниця, гепатит.

З боку нирок та сечовидільної системи:

дуже рідко: гематурія.

З боку ендокринної системи:

часто: цукровий діабет (частота залежить від наявності факторів ризику: рівень глюкози натще ≥ 5,6 ммоль/л, ІМТ >30 кг/м^2, підвищені рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

З боку нервової системи:

часто: головний біль, запаморочення;

дуже рідко: поліневропатія, втрата пам’яті;

частота невідома: периферична невропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні жахи), міастенія гравіс.

З боку психіки:

частота невідома: депресія.

З боку крові та лімфатичної системи:

рідко: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи:

рідко: реакції гіперчутливості, в тому числі ангіоневротичний набряк.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

нечасто: свербіж, висипання, кропив’янка;

частота невідома: синдром Стівенса-Джонсона, реакція на лікарські засоби еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:

часто: міалгія;

рідко: міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз; вовчакоподібний синдром, розрив м’язів;

дуже рідко: артралгія;

частота невідома: порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами;

імуноопосередкована некротизуюча міопатія.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз:

дуже рідко: гінекомастія.

Загальні розлади та реакції у місці введення:

часто: астенія;

частота невідома: набряк.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота побічних реакцій залежить від дози.

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу тест-смужками та переважно канальцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували розувастатин. Зміни вмісту білка у

сечі від нуля або слідів до значення або більше спостерігалися у < 1 % пацієнтів у деяких часових точках у процесі застосування лікарського засобу в дозах 10 мг та 20 мг і приблизно у 3 % – при дозі 40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту від нуля або слідів до значення спостерігалося при дозі 20 мг. У більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень на сьогодні не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На тлі застосування розувастатину спостерігались випадки гематурії; за даними клінічних досліджень частота її мала.

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (зокрема міозит), зрідка - рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю або без неї, були відзначені при застосуванні будь-яких доз розувастатину, особливо при дозах > 20 мг.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалося дозозалежне зростання рівня КФК; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівень КФК підвищений (> 5 разів вище верхньої межі норми), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив на печінку

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, відзначалося дозозалежне підвищення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. При застосуванні розувастатину також відмічалося підвищення рівня HbA1c.

На тлі застосування деяких статинів зафіксовано такі побічні реакції:

– розлад статевої функції;

– окремі випадки інтерстиціальної хвороби легень, особливо при тривалому застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»);

– частота повідомлень про рабдоміоліз, серйозні порушення з боку нирок та печінки (переважно підвищення активності печінкових трансаміназ) більша при застосуванні препарату в дозі 40 мг.

Можливе виникнення такої побічної реакції, як летальна та нелетальна печінкова недостатність. Оскільки про цю реакцію повідомлялося спонтанно із популяції невизначеної кількості, неможливо достовірно оцінити її частоту або встановити наявність причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням лікарського засобу.

Зрідка повідомляли про порушення когнітивних функцій (наприклад, погіршення пам'яті, забудькуватість, амнезія, сплутаність свідомості), що асоціюються із застосуванням статинів. Про такі когнітивні проблеми повідомляли після застосування усіх статинів. Явища, про які йдеться у повідомленнях, зазвичай мають легкий характер і минають після відміни статинів, а також мають різний час до появи симптомів та до зникнення симптомів (медіана – 3 тижні).

Діти

Підвищення рівня КФК > 10 разів вище верхньої межі норми та симптоми з боку м’язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше у дітей та підлітків порівняно з дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей та підлітків був подібним до такого у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 або по 9 контурних чарункових упаковок в пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.