

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РОЗУЛІП[®]

(ROSULIP[®])

Склад:

діюча речовина: розувастатин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5,34 мг або 10,68 мг, або 21,36 мг розувастатину цинку (що відповідає 5 мг або 10 мг, або 20 мг розувастатину відповідно);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, повідон, кросповідон, магнію стеарат, спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг: білого або майже білого кольору округлі, трохи двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням стилізованої літери Е з одного боку та номером 591 з іншого, без або майже без запаху;

таблетки по 10 мг: білого або майже білого кольору округлі, трохи двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням стилізованої літери Е з одного боку та номером 592 з іншого, без або майже без запаху;

таблетки по 20 мг: білого або майже білого кольору округлі, трохи двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням стилізованої літери Е та номером 593 з одного боку, без або майже без запаху.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Розувастатин – це селективний та конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що

визначає швидкість та перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А на мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, де відбувається синтез холестерину.

Розувастатин збільшує кількість печінкових рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, що призводить до посилення захоплення і катаболізму ЛПНЩ та пригнічує печінковий синтез ЛПНЩ, таким чином, зменшуючи загальну кількість частинок ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та ЛПНЩ.

Фармакодинамічні ефекти

Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів і підвищує рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Він також зменшує рівень апоВ, ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень апоА-I (див. таблицю 1). Розувастатин також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та апоВ/апоА-I.

Таблиця 1

Відповідь на дозу в пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу ІІа та ІІб

(відкоригована середня відсоткова зміна порівняно з вихідним рівнем)

Доза	N	ХС-ЛПНЩ	Загаль-ний ХС	ХС-ЛПВЩ	ТГ	ХС-неЛПВЩ	апоВ	апоА-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 мг	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 мг	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 мг	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 мг	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

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 зі сімейною гіперхолестеринемією.

За об'єднаними даними досліджень фази ІІІ розувастатин ефективно знижував рівень холестерину у більшості пацієнтів із гіперхолестеринемією типу ІІа та ІІб (середній початковий рівень ХС-ЛПНЩ становить 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 цільових рівнів 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 лікарського засобу розувастатин у дозах 20–40 мг вивчалася у 42 пацієнтів 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 лікарського засобу розувастатин 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 зі субклінічним атеросклерозом (визначеним за збільшенням товщини комплексу інтима-медія сонної артерії (ТКІМСА)) були рандомізовані до двох груп та приймали 1 раз на добу або 40 мг розувастатину, або плацебо протягом 2 років. Порівняно з плацебо розувастатин значно сповільнював прогресування максимальної ТКІМСА у 12 точках сонної артерії на $-0,0145$ мм/рік [95 % довірчий інтервал (ДІ) $-0,0196$, $-0,0093$; $p < 0,0001$]. 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 з низьким ризиком ішемічної хвороби серця, які не є представниками цільової популяції застосування розувастатину 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 1 раз на добу ($n = 8901$), за ними спостерігали в середньому протягом 2 років.

Концентрація 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) спостерігалася 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 групою плацебо. Зменшення абсолютного ризику становило 8,8 випадка на 1000 пацієнто-років. Показник загальної

смертності лишався незмінним у цій групі високого ризику ($p = 0,193$). У post-hoc аналізі даних підгрупи високого ризику (9302 учасники загалом) із вихідним значенням $\geq 5\%$ за шкалою SCORE (екстрапольовано з метою включення даних учасників віком від 65 років) спостерігалось 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 незмінним ($p = 0,076$).

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 висипання (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 – жіночої статі) із подальшим 40-тижневим періодом ($n = 173$, 96 учасників чоловічої статі та 77 – 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 з 0,7 % у групі плацебо.

Наприкінці 40-тижневого періоду відкритого титрування дози для досягнення цільового рівня (максимальна доза становила 20 мг 1 раз на добу) у 70 зі 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 статеве дозрівання (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід клінічного дослідження дітей та підлітків обмежений, тому довготривалі ефекти розувастатину (> 1 року) на статеве дозрівання невідомі. Це дослідження ($n = 176$) не прийнятне для порівняння рідких побічних реакцій.

Фармакокінетика.

Всмоктування

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

20 %.

Розподіл

Розувастатин значним чином захоплюється печінкою, яка є основним місцем синтезу холестерину та кліренсу ХС-ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Майже 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбуміном.

Метаболізм

Розувастатин зазнає незначного метаболізму (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із використанням 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-десметилловий 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 вигляді з фекаліями (включаючи абсорбований та неабсорбований розувастатин). Решта активної речовини виводиться зі сечею. Приблизно 5 % виводиться зі 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 при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у процес печінкового захоплення розувастатину залучений мембранний переносник холестерину ОАТР-С. Переносник виконує важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність. Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно до дози. При багаторазовому щоденному застосуванні параметри фармакокінетики не змінюються.

Особливі групи пацієнтів

Вік та стать

Не спостерігалось клінічного 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 фармакокінетичною кривою «концентрація-час (AUC) та C_{max} приблизно вдвічі вищі, ніж у європейців; у індійців медіанні значення AUC та C_{max} підвищені приблизно в 1,3 раза. Аналіз популяційної фармакокінетики не виявив клінічно значущої різниці між пацієнтами європеїдної та негроїдної рас.

Порушення функції нирок

У дослідженні у пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок змін плазмових концентрацій розувастатину або N-десметил-метаболіту в осіб зі слабкою чи помірною недостатністю відзначено не було. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація розувастатину у плазмі крові у 3 рази вища, а концентрація N-десметилу у 9 разів вища, ніж у здорових добровольців. Рівноважна концентрація розувастатину у плазмі крові пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, була приблизно на 50 % вищою, ніж у здорових добровольців.

Порушення функції печінки

У дослідженні хворих із різним ступенем порушення функції печінки ознак підвищеної експозиції розувастатину не було виявлено у пацієнтів, стан яких оцінювався у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю. Однак у двох пацієнтів, які набрали 8 та 9 за шкалою Чайлда-П'ю, системна експозиція була щонайменше вдвічі вища, ніж у пацієнтів із меншим балом. Досвід застосування розувастатину пацієнтам із балом вище 9 за шкалою Чайлда-П'ю відсутній.

Генетичний поліморфізм

У фармакокінетиці інгібіторів редуктази ГМГ-КоА, в тому числі розувастатину, беруть участь транспортні білки OATP1B1 та BCRP. У хворих із генетичним поліморфізмом SLCO1B1 (OATP1B1) і/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеного впливу розувастатину. Окремі поліморфізми SLCO1B1 с.521CC і ABCG2 с.421AA пов'язані з вищим впливом розувастатину (AUC) порівняно з генотипами SLCO1B1 к.521TT або ABCG2 к.421CC. Це специфічне генотипування зазвичай не використовується у клінічній практиці, але пацієнтам, у яких виявлено ці типи поліморфізму, рекомендується менша добова доза розувастатину.

Діти

Два фармакокінетичні дослідження розувастатину (у формі таблеток), в якому взяли участь пацієнти віком 10–17 або 6–17 років (загалом 214 пацієнтів) із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, показали, що вплив препарату у дітей відповідає впливу препарату у дорослих пацієнтів. Вплив розувастатину був передбачений з розрахунку дози та у 2-річний період часу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії

Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років із первинною гіперхолестеринемією (типу IIa, у тому числі з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (типу IIb) як доповнення до дієти, коли дотримання дієти та використання 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, аферезу ЛПНЩ) або у випадках, коли таке лікування є недоречним.

Профілактика серцево-судинних порушень

Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення (див. розділ «Фармакодинаміка»), як доповнення до корекції інших факторів ризику.

Протипоказання.

Розуліп[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, протипоказані:

- пацієнтам із підвищеною чутливістю до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- пацієнтам з активним захворюванням печінки, в тому числі стійким підвищенням сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-якими підвищеннями трансаміназ у сироватці крові, що втричі перевищують верхню межу норми (ВМН);
- пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- пацієнтам із міопатією;
- пацієнтам, які одночасно отримували комбінацію софосбувір/велпатасвір/воксілапрев (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- пацієнтам з одночасним застосуванням циклоспорину;
- у період вагітності або годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам, які мають підвищений ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу.

До факторів такого ризику належать:

- помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність спадкових захворювань м'язів в індивідуальному або сімейному анамнезі;
- міотоксичність, спричинена іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами в анамнезі;
- зловживання алкоголем;
- стани, які можуть призвести до підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові;
- належність до монголоїдної раси;
- одночасне 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, у тому числі печінкового транспортера захоплення ОАТР1В1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування лікарського засобу Розуліп® із лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози», а також таблицю 2).

Циклоспорин

У період супутнього застосування препарату Розуліп® та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Лікарський засіб Розуліп® протипоказаний пацієнтам, які одночасно застосовують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування не впливало на концентрацію циклоспорину у плазмі крові.

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати експозицію 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 препарату Розуліп® та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози препарату Розуліп®, виходячи з очікуваного зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози», а також таблицю 2).

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби

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

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

Езетиміб

Одночасне застосування препарату Розуліп® 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 препаратом Розуліп® та езетимібом, що може призвести до побічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Антацидні препарати

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

Еритроміцин

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

Ферменти цитохрому P450

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому P450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого P450, не очікується. Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину

При необхідності застосування препарату Розуліп® з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозицію розувастатину, дозу препарату потрібно скоригувати. Якщо очікується, що AUC препарату зросте приблизно у 2 або більше разів, застосування лікарського засобу Розуліп® слід починати з дози 5 мг 1 раз на добу. Максимальну добову дозу препарату Розуліп® слід скоригувати таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала експозицію, що відзначається при прийомі дози 40 мг на добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із препаратом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзілом доза лікарського засобу Розуліп® становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні з комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 раза). При одночасному застосуванні з циклоспорином – 5 мг (збільшення в 7,1 раза).

Якщо очікується, що AUC препарату зросте менш ніж у 2 рази, початкову дозу зменшувати не потрібно, але слід дотримуватися обережності при збільшенні дози розувастатину вище 20 мг.

Таблиця 2

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

(AUC; у порядку зменшення величини) за опублікованими даними клінічних досліджень

Збільшення AUC розувастатину в 2 рази або більше, ніж у 2 рази

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Софосбувір/велпатасвір/воксілапрев (400 мг - 100 мг - 100 мг) воксілапрев (100 мг) 1 раз на добу 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
Даролутамід 600 мг 2 рази на добу, 5 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 5,2 раза
Регорафеніб 160 мг 1 раз на добу 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Велпатасвір 100 мг 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	2,7 раза
Омбітасвір 25 мг/паритапревір 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
Гразопревір 200 мг/елбасвір 50 мг 1 раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	2,3 раза
Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу, 7 днів	5 мг 1 раз на добу, 7 днів	2,2 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 17 днів	20 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг навантажувальна доза, після якої 75 мг через 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ 2 рази
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Збільшення AUC розувастатину менше ніж у 2 рази		
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	Невідомо	↑ 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, 14 днів	↑ 1,2 раза**
Зниження AUC розувастатину		
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 %

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

Збільшення позначено значком ↑, зменшення – ↓.

**Було проведено кілька досліджень взаємодії при різних дозах препарату Розуліп®, у 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 препарату Розуліп® 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 препарату Розуліп® або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування препарату Розуліп® та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення плазматичного рівня крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно застосовують лікарський засіб Розуліп® та ГЗТ, немає, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак комбінація широко застосовувалася жінкам у рамках клінічних досліджень і переносилася добре.

Інші лікарські засоби

Дигоксин

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

Фузидова кислота

Дослідження взаємодії розувастатину з фузидовою кислотою не проводилися. Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, може підвищуватися при одночасному застосуванні препаратів фузидової кислоти системної дії та статинів. Механізм даної взаємодії (фармакодинамічної або фармакокінетичної, або одночасно обох видів взаємодії) дотепер невідомий. Були повідомлення про випадки виникнення рабдоміолізу (у тому числі з летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували таку комбінацію препаратів. Якщо застосування препарату фузидової кислоти системної дії є необхідним, то терапію розувастатином слід тимчасово припинити на весь період лікування препаратом фузидової кислоти (див. розділ «Особливості застосування»).

Тикагрелор

Тикагрелор може спричиняти ниркову недостатність і може впливати на ниркову екскрецію розувастатину, збільшуючи ризик його накопичення. У деяких випадках сумісний прийом тикагрелору і розувастатину призводив до зниження функції нирок, підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) та рабдоміолізу. Рекомендується проводити контроль функції нирок та рівня КФК при одночасному застосуванні тикагрелору і розувастатину.

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 каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які лікувалися вищими дозами лікарського засобу Розуліп[®], зокрема 40 мг, і у більшості випадків була тимчасовою або переривчастою. Протеїнурія не була передвісником гострої або прогресуючої хвороби нирок (див. розділ «Побічні реакції»). Частота повідомлень про серйозні побічні реакції з боку нирок у постмаркетингових дослідженнях вища при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають препарат у дозі 40 мг, у процесі спостереження слід регулярно перевіряти функцію нирок.

Вплив на скелетну мускулатуру

Порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та зрідка рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які приймали лікарський засіб Розуліп[®] у будь-яких дозах, особливо більше 20 мг. Поодинокі випадки рабдоміолізу відзначалися при застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Не можна виключати можливість фармакодинамічної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота повідомлень про випадки рабдоміолізу, пов'язаного зі застосуванням лікарського засобу Розуліп[®], у постмаркетинговому періоді була вищою при дозі 40 мг.

Рівень креатинінази

Рівень креатинінази (КК) не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або у разі можливих альтернативних причин підвищення КК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо початковий рівень КК значно підвищений (> 5 разів вище ВМН), протягом 5-7 днів необхідно зробити повторний аналіз, щоб підтвердити результати. Якщо результати повторного аналізу підтверджують, що початкове значення КК більше ніж у 5 разів перевищує ВМН, застосування препарату починати не слід.

Перед початком лікування

Лікарський засіб Розуліп[®], як і решту інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать:

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових захворювань м'язів;
- 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 препарату у плазмі крові (див. розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»);

– супутнє застосування фібратів.

У таких пацієнтів пов'язаний із лікуванням ризик потрібно оцінювати, порівнюючи з очікуваною користю; також рекомендується клінічний моніторинг. Якщо початковий рівень КК значно підвищений (> 5 разів вище ВМН), лікування починати не слід.

У період лікування

Пацієнтів слід попросити негайно повідомляти про м'язовий біль, слабкість або судороги невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або гарячкою. У таких пацієнтів потрібно вимірювати рівень КК. Застосування препарату слід припинити, якщо рівень КК значно підвищений (> 5 х разів вище ВМН) або якщо симптоми з боку м'язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівень КК ≤ 5 х ВМН). У разі зникнення симптомів та повернення рівня КК до норми можна поновити терапію препаратом Розуліп® або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярно перевіряти рівень КК в асимптоматичних пацієнтів немає потреби. Дуже рідко повідомлялося про випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, у тому числі розувастатином. Клінічними проявами ІОНМ є слабкість проксимальних м'язів та підвищення рівня КК у сироватці крові, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

У поодиноких випадках повідомлялося, що статини індують *de novo* або загострюють вже наявну міастенію гравіс чи очну міастенію (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів слід припинити прийом розувастатину. Відомо 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 лікарський засіб Розуліп® та супутні препарати. Однак підвищення частоти міозиту та міопатії відзначалося у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фіброевої кислоти, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Тому застосовувати лікарський засіб Розуліп® у комбінації з гемфіброзилом не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні препарату Розуліп® у комбінації з фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно з потенційними ризиками, пов'язаними зі застосуванням таких комбінацій. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

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

Вплив на печінку

Які і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, лікарський засіб Розуліп® 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 потім. Застосування препарату Розуліп® слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більше ніж втричі перевищує ВМН. Частота повідомлень про серйозні явища з боку печінки (переважно про підвищення рівня трансаміназ печінки) у післяреєстраційному періоді була більшою при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, зумовленою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, слід спочатку вилікувати основну хворобу, перш ніж розпочинати терапію препаратом Розуліп®.

Расова належність

Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси приблизно вдвічі порівняно з європейцями (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

Інгібітори протеази

Підвищена системна експозиція до розувастатину спостерігалася в пацієнтів, які застосовували розувастатин супутньо з різними інгібіторами протеази у поєднанні з ритонавіром. Слід обмірковувати як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою препарату Розуліп® у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози лікарського засобу Розуліп® у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза лікарського засобу Розуліп® 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.

Інтерстиціальна хвороба легень

Під час застосування деяких статинів, особливо при тривалому лікуванні, повідомлялося 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 факти 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, при якому необхідне належне лікування діабету. Цю загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, тому вона не має бути підставою для припинення терапії статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень

глюкози натще 5,6-6,0 ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно з національними керівництвами.

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.

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосуванні розувастатину повідомлялося про випадки тяжких шкірних побічних реакцій, включаючи синдром Стівенса — Джонсона і медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть призвести до летального наслідку. Призначаючи лікарський засіб, слід повідомляти пацієнтам про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій і уважно спостерігати за ними. Якщо з'являються симптоми, що вказують на цю реакцію, слід негайно припинити прийом препарату та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулась така серйозна реакція, як синдром Стівенса — Джонсона або медикаментозна реакція з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), лікування необхідно негайно припинити і надалі ніколи не застосовувати цей препарат.

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. Після 2 років досліджуваного лікування жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У клінічному дослідженні у дітей та підлітків, які приймали розувастатин протягом 2 років, підвищення рівня КК >10 разів вище ВНМ та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше порівняно з такими у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб Розуліп® протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Жінкам репродуктивного віку слід 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 очікувану користь від застосування препарату у період вагітності. Дані досліджень на тваринах щодо токсичного впливу на репродуктивну функцію обмежені. Якщо пацієнтка завагітніє у період застосування цього препарату, лікування слід негайно припинити.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами.

Досліджень впливу препарату Розуліп® на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводили. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості препарату, малоімовірно, що лікарський засіб Розуліп® чинитиме вплив на таку здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення у період лікування.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої слід дотримуватись і протягом лікування. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, керуючись рекомендаціями поточних загальноприйнятих керівництв.

Лікарський засіб Розуліп⁰ можна приймати в будь-який час дня, незалежно від вживання їжі.

Таблетку не слід розжовувати або подрібнювати. Таблетку ковтати цілою, запиваючи водою.

Лікування гіперхолестеринемії

Рекомендована початкова доза становить 5 мг або 10 мг перорально 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і для пацієнтів, які до цього застосовували інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Підбираючи початкову дозу, слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у кожного окремого пацієнта та ризик серцево-судинних порушень у майбутньому, а також ймовірність розвитку побічних реакцій.

За необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»). З огляду на те, що на тлі застосування лікарського засобу в дозі 40 мг, небажані реакції виникають частіше, ніж при менших дозах (див. розділ «Побічні реакції»), остаточно титрувати дозу до максимальної дози 40 мг варто лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних порушень (зокрема хворим зі сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти мети лікування при застосуванні дози 20 мг і які перебуватимуть під регулярним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»). Під час ініціації прийому лікарського засобу в дозі 40 мг рекомендований нагляд спеціалістів.

Профілактика серцево-судинних порушень

У дослідженні зниження ризику серцево-судинних порушень лікарський засіб застосовували у дозі 20 мг на добу (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Застосування пацієнтам літнього віку

Рекомендована початкова доза для пацієнтів віком від 70 років становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Інша корекція дози залежно від віку не потрібна.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Пацієнтам із порушеннями функції нирок легкого або помірного ступеня 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 порушеннями функції нирок помірної тяжкості. Застосування лікарського засобу Розуліп® 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 спостерігалось. 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 лікарського засобу пацієнтам, які набрали більше 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю, відсутній. Даний лікарський засіб протипоказаний пацієнтам із активними захворюваннями печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Расова належність

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція лікарського засобу (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Рекомендована початкова доза для пацієнтів монголоїдної раси становить 5 мг; доза 40 мг таким пацієнтам протипоказана.

Генетичний поліморфізм

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

Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії

Рекомендована початкова доза для пацієнтів із факторами ризику розвитку міопатії становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»).

Доза 40 мг протипоказана деяким із таких пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

Супутня терапія

Розувастатин є субстратом різних білків-транспортів (наприклад, OATP1B1 і BCRP). Ризик міопатії (включаючи рабдоміоліз) підвищується при одночасному прийомі розувастатину разом з певними лікарськими засобами, здатними підвищувати концентрації розувастатину в плазмі через взаємодію з цими транспортними білками (наприклад, циклоспорин та деякі інгібітори протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром. При призначенні препарату лікарям рекомендується ознайомитися з відповідною інформацією про лікарські засоби, що розглядаються для одночасного застосування з Розуліпом. Тому потрібно розглянути можливість альтернативного лікування, а якщо необхідно – розглянути питання про тимчасове припинення терапії розувастатином. В ситуаціях, коли одночасного введення цих лікарських засобів разом із розувастатином уникнути неможливо, треба зважити всі переваги та ризики супутнього лікування та ретельно підбирати дозу розувастатину.

Діти.

Застосування препарату дітям має проводити лише спеціаліст.

Застосовувати дітям та підліткам віком від 6 до 17 років (стадія Таннера ^с II-V).

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

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

- Рекомендована доза для дітей віком від 6 до 9 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 5 мг до 10 мг, перорально, 1 раз на добу. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу в дозах більше 10 мг у цій популяції не досліджувалися.

- Рекомендована доза для дітей віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 5 мг до 20 мг, перорально, 1 раз на добу. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу у дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджувалися.

Підвищувати дозу 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.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Рекомендована максимальна доза для дітей віком від 6 до 17 років із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 20 мг 1 раз на добу.

Рекомендована початкова доза становить від 5 мг до 10 мг 1 раз на добу залежно від віку, маси тіла та попереднього застосування статинів. Підвищувати до максимальної дози 20 мг 1 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 групи пацієнтів у дозах більше 20 мг обмежений.

Таблетки по 40 мг не застосовують дітям.

Діти віком до 6 років

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям віком до 6 років не вивчалися. Таким чином, препарат Розуліп[®] не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років.

Передозування.

Специфічного лікування передозування немає. У разі передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та у разі необхідності вжити підтримуючих заходів. Потрібно контролювати

функції печінки та рівень КК. Ефективність гемодіалізу мало ймовірна.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що відзначаються при застосуванні лікарського засобу Розуліп[®], зазвичай легкі та тимчасові. У контрольованих клінічних дослідженнях менше 4 % пацієнтів, які застосовували розувастатин, вийшли із дослідження через побічні реакції.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

У таблиці 3 представлено профіль побічних реакцій на розувастатин за даними клінічних досліджень та великого досвіду післяреєстраційного застосування. Побічні реакції класифіковано за частотою та системно-органими класами.

За частотою побічні реакції розподілені таким чином: часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкі ($< 1/10\,000$), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Таблиця 3

Побічні реакції за даними клінічних досліджень та досвіду післяреєстраційного застосування

Системно-органный клас	Часті	Нечасті	Рідкі	Дуже рідкі	Частота невідома
З боку крові та лімфатичної системи			Тромбоцитопенія		
З боку імунної системи			Реакції гіперчутливості, в тому числі ангіоневротичний набряк		
Ендокринні розлади	Цукровий діабет ¹				
Психічні розлади					Депресія
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення			Поліневропатія, втрата пам'яті	Периферична нейропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні жахи), міастенія гравіс
Порушення з боку органів зору					Очна міастенія
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння					Кашель, задишка
З боку шлунково-кишкового тракту	Запор, нудота, абдомінальний біль		Панкреатит		Діарея
З боку гепатобіліарної системи			Підвищення рівня печінкових трансаміназ	Жовтяниця, гепатит	

З боку шкіри та підшкірної клітковини		Свербіж, висипання, кропив'янка			Синдром Стівенса-Джонсона, медикаментозна реакція з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром)
З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини	Міалгія		Міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз, вовчако-подібний синдром, розрив м'язів	Артралгія	Порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами, імуніопосередкована некротизуюча міопатія
З боку нирок та сечовидільної системи				Гематурія	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз				Гінекомастія	
Загальні розлади та стан місця введення	Астенія				Набряк

¹ Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

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

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували лікарський засіб Розуліп®. Зміни вмісту білка у сечі від нуля або слідів до значення або більше спостерігалися в < 1 % пацієнтів у деяких часових точках у процесі застосування препарату 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 спостерігалися при дозі 20 мг. У більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень дотепер не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На тлі застосування препарату Розуліп® відзначено випадки гематурії; за даними клінічних досліджень частота її мала.

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (у тому числі міозит), та зрідка рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю або без неї були відзначені при застосуванні будь-яких доз лікарського засобу Розуліп®, особливо при дозах > 20 мг.

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

Вплив на печінку

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

Діти

Підвищення рівня КК > 10 разів вище ВМН та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше у 52-тижневому клінічному дослідженні з участю дітей та підлітків порівняно з дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей та підлітків був подібним до такого у дорослих.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити безперервне спостереження співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:

<https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері; по 2, 4 або 8 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Для дозування 5 мг:

1165, м. Будапешт, вул. Бекеньфелді, 118-120, Угорщина.

Для дозування препарату 10 мг, 20 мг:

9900, м. Керменд, вул. Матяш кірай, 65, Угорщина.

1165, м. Будапешт, вул. Бекеньфелді, 118-120, Угорщина.