

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РОЗУСТАТ

(ROSUSTAT)

Склад:

діюча речовина: розувастатин (rosuvastatin);

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг або 10 мг, або 20 мг, або 40 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; кальцію гідрофосфат; гіпромелоза; кросповідон; магнію стеарат;

плівкова оболонка:

5 мг: Opadry Yellow 03K520018: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), триацетин, заліза оксид (Е 172);

10 мг, 20 мг, 40 мг: Opadry Pink 03K540028: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), триацетин, заліза оксид (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

5 мг: жовтого кольору круглі двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з гравіруванням «CL» з одного боку і «86» з іншого;

10 мг: рожевого кольору круглі двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з гравіруванням «CL87» з одного боку і гладкі з іншого;

20 мг: рожевого кольору круглі двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з гравіруванням «CL88» з одного боку і гладкі з іншого;

40 мг: рожевого кольору овальні двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з гравіруванням «CL89» з одного боку і гладкі з іншого.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. 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 реакції та перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А на мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, орган-мішень для зменшення рівнів холестерину.

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

Фармакодинамічна дія

Розувастатин знижує підвищені концентрації холестерину ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів і збільшує концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Він також зменшує рівні апоВ, ХС-нелПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень апоА-I (таблиця 1). Розувастатин також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-нелПВЩ/ХС-ЛПВЩ та апоВ/апоА-I.

Відповідь на дозу у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу Іа та Іб

(відкоригована середня відсоткова зміна порівняно з початковим рівнем)

Таблиця 1

Доза	N	ХС-ЛПНЩ	Загальний ХС	ХС-ЛПВЩ	ТГ	ХС-нелПВЩ	апоВ	апоА-I
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 лікування, а 90 % максимального ефекту лікування досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та триває протягом лікування.

Клінічна ефективність та безпека

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

За відомими даними розувастатин ефективно знижував рівні холестерину у більшості пацієнтів із гіперхолестеринемією типу Іа та ІІb (середній початковий рівень ХС-ЛПНЩ 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 нормативних цільових рівнів ХС-ЛПНЩ за EAS (<3 ммоль/л).

Наявні дані, що у пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які приймали розувастатин у дозах від 20 до 80 мг за схемою посиленого титрування дози, сприятливий вплив препарату на показники ліпідів та досягнення цільових рівнів відзначався при всіх дозах. Після титрування до добової дози 40 мг (12 тижнів лікування) ХС-ЛПНЩ зменшився на 53 %. У 33 % пацієнтів було досягнуто нормативних рівнів ХС-ЛПНЩ за EAS (<3 ммоль/л).

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

Відомо, що в обмеженої кількості пацієнтів спостерігався адитивний ефект препарату на зниження рівня тригліцеридів при застосуванні у комбінації з фенофібратом та на підвищення рівнів ХС-ЛПВЩ при застосуванні у комбінації з ніацином (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів 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), які були рандомізовані до двох груп та приймали 1 раз на добу або 40 мг розувастатину, або плацебо протягом 2 років, було визначено, що порівняно з 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 початковим 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 були залучені пацієнти із 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»).

З наявних даних відомо, що розувастатин ефективний як засіб первинної профілактики на частоту значних атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. Концентрації холестерину-ЛПНЩ зменшувалися приблизно на 45 % після початку застосування розувастатину.

У post-hoc аналізі даних підгрупи пацієнтів високого ризику із початковим значенням >20 % за Фрамінгемською шкалою спостерігалось значне зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що охоплювала летальний наслідок від серцево-судинних подій, інсульт та інфаркт міокарда ($p = 0,028$), у групі розувастатину порівняно з плацебо. Зменшення абсолютного ризику подій становило 8,8 випадка на 1000 пацієнто-років. Показник загальної летальності лишався незмінним у цій групі високого ризику ($p = 0,193$). У post-hoc аналізі даних підгрупи високого ризику із початковим значенням ≥ 5 % за шкалою SCORE (екстрапольовано з метою включення даних учасників віком понад 65 років) спостерігалось значуще зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що охоплювала летальний наслідок від серцево-судинних подій, інсульт та інфаркт міокарда ($p = 0,0003$), у групі розувастатину порівняно з плацебо. Зниження

абсолютного ризику, вираженого за частотою подій, становило 5,1 випадка на 1000 пацієнтороків. Показник загальної летальності у цій підгрупі високого ризику лишався незмінним ($p=0,076$).

Відомо про випадки, при яких було припинено застосування розувастатину через небажані явища. Найчастішими небажаними явищами, що призводили до припинення лікування, були: міалгія (0,3 % у групі розувастатину, 0,2 % – плацебо), абдомінальний біль (0,03 % у групі розувастатину, 0,02 % – плацебо) та висип (0,02 % у групі розувастатину, 0,03 % – плацебо). Найчастішими небажаними явищами, 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 % – плацебо), назофарингіт (7,6 % у групі розувастатину, 7,2 % – плацебо), біль у спині (7,6 % у групі розувастатину, 6,9 % – плацебо) та міалгія (7,6 % у групі розувастатину, 6,6 % – плацебо).

Діти

Наявні дані досліджень відкритого титрування дози розувастатину пацієнтам віком 10-17 років (на II-IV стадії розвитку за Таннером дівчата, у яких менструації почалися щонайменше 1 рік тому) із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які отримували розувастатин у дозі 5, 10 або 20 мг/добу. Рівень ХС-ЛПНЩ зменшився приблизно на 38,3 %, 44,6 % та 50,0 % відповідно у групах прийому розувастатину в дозі 5, 10 та 20 мг порівняно із 0,7 % у групі плацебо.

Після досліджуваного лікування не було виявлено жодного впливу на ріст, масу, ІТМ або статеве дозрівання (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід клінічного дослідження дітей та підлітків обмежений, і довготривалі ефекти розувастатину (>1 року) на статеве дозрівання невідомі. Це дослідження ($n=176$) не прийнятне для порівняння рідких небажаних явищ.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Максимальні концентрації розувастатину у плазмі крові досягаються приблизно через 5 годин після перорального застосування. Абсолютна біодоступність становить приблизно 20 %.

Розподіл

Розувастатин екстенсивно перетворюється у печінці, яка є первинним центром синтезу холестерину та кліренсу холестерину ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Приблизно 90 % розувастатину зв'язуються з білками плазми крові, головним чином з альбуміном.

Метаболізм

Розувастатин піддається обмеженому метаболізму (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із застосуванням гепатоцитів людини вказують на те, що розувастатин піддається тільки мінімальному метаболізму на основі P450, і цей метаболізм не є клінічно важливим. CYP2C9 був основним ізоферментом, що брав участь у метаболізмі, з 2C19, 3A4 та 2D6, що були залучені меншою мірою. Основними визначеними метаболітами є метаболіти N-десметилу та лактону. Метаболіт N-десметил є приблизно на 50 % менш активним, ніж розувастатин, форма лактону вважається клінічно неактивною. Розувастатин має більше 90 % інгібіторної активності відносно ГМГ-КоА-редуктази, що циркулює в загальному кровообігу.

Виведення

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з калом (складається з абсорбованої та неабсорбованої активної речовини), а залишок виводиться із сечею.

Приблизно 5 % виводиться у незміненому вигляді із сечею. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 19 годин. Період напіввиведення не збільшується при високому дозуванні. Геометрично середній кліренс плазми крові становить приблизно 50 літрів/годину (коефіцієнт варіації 21,7 %). Як і у випадку з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, захоплення печінкою розувастатину залучає мембранний транспортер ОАТР-С. Цей транспортер є важливим для виведення розувастатину з печінки.

Лінійність

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно дозі. 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 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 європеоїдної та негроїдної рас.

Ниркова недостатність

Під час дослідження з участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок легке або помірне захворювання нирок не вплинуло на концентрацію розувастатину або метаболіту N-дезметилу у плазмі крові. У пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація у плазмі крові збільшилася у 3 рази, а концентрація метаболіту N-дезметилу порівняно з відповідними показниками у здорових добровольців – у 9 разів. Концентрації розувастатину у плазмі крові у стабільному стані у пацієнтів, які проходять сеанси гемодіалізу, були приблизно на 50 % більшими, ніж у здорових добровольців.

Печінкова недостатність

Під час дослідження з участю пацієнтів з різним ступенем порушення функції печінки не було жодного доказу підвищення експозиції розувастатину у пацієнтів з показниками 7 та менше за класифікацією Чайлда-П'ю. Однак підвищена системна експозиція (щонайменше у 2 рази) спостерігалась у 2 пацієнтів з показниками 8 та 9 за класифікацією Чайлда-П'ю.

Генетичний поліморфізм

Розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, в тому числі розувастатину, відбувається з участю транспортних білків OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів із генетичним поліморфізмом SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. При окремих формах поліморфізму SLCO1B1 c.521CC та ABCG2 c.421AA експозиція розувастатину (AUC) підвищена порівняно із генотипами SLCO1B1 c.521TT або ABCG2 c.421CC. Спеціальне генотипування в 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 більш ніж 2 роки спостережень.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії

Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років із первинною гіперхолестеринемією (типу IIa, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (типу 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 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.

Розустат протипоказаний:

- пацієнтам з підвищеною чутливістю до розувастатину або до будь-якої із допоміжних речовин препарату;
- пацієнтам із захворюванням печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології (стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази в сироватці крові більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми);

- пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- пацієнтам з міопатією;
- пацієнтам, які одночасно отримували комбінацію софосбувір/велпатасвір/воксилапревір;
- пацієнтам, які супутньо приймають циклоспорин;
- у період вагітності або годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують відповідні засоби контрацепції.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу.

До факторів такого ризику належать:

- помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності на тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА- редуктази або фібрів;
- зловживання алкоголем;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації препарату у плазмі крові;
- належність до монголоїдної раси;
- супутнє застосування фібрів.

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 OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування Розувастату з лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові та збільшення ризику міопатії.

Циклоспорин

У період супутнього застосування препарату та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Розувастатин протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин. Одночасне застосування розувастатину і циклоспорину не впливає на концентрації 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 розувастатину та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози препарату, з огляду на очікуване зростання експозиції розувастатину.

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби

Одночасне застосування лікарського засобу та гемфіброзилу призводило до зростання AUC та $C_{\max}$ розувастатину в 2 рази.

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/добу) ніацину (нікотинової кислоти) збільшують ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА, ймовірно, за рахунок того, що вони можуть спричиняти міопатію, якщо їх застосовувати окремо. Доза Розустату 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів. Лікування Розустатом у таких випадках слід також починати з дози 5 мг.

Езетиміб

Одночасне застосування Розустату в дозі 10 мг та езетимібу 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза (таблиця 2). Однак фармакодинамічної взаємодії між Розустатом та езетимібом, що може призвести до небажаних явищ, виключити не можна.

Антацидні лікарські засоби

Одночасне застосування розувастатину із суспензіями антацидів, що містять гідроксид алюмінію або магнію, призводить до зменшення концентрації розувастатину у плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект був менш вираженим у разі застосування антацидних засобів через 2 години після Розустату. Клінічну значущість цієї взаємодії не вивчали.

Еритроміцин

Одночасне застосування Розустату та еритроміцину знижувало $AUC_{(0-t)}$ розувастатину на 20 %, а $C_{\max}$ — на 30 %. Така 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 Р450, 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 (див. також таблицю 2)

При необхідності застосовування Розустату з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозиції розувастатину, дози Розустату слід коригувати. Слід починати з дози 5 мг 1 раз на добу, якщо очікується зростання експозиції (AUC) приблизно в 2 рази або більше. Максимальну добову дозу Розустату слід скоригувати таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала експозицію, що відзначається при прийомі дози 40 мг/добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із лікарським засобом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзілом доза Розустату становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні із комбінацією ритонавір/атазанавір доза Розустату становитиме 10 мг (збільшення експозиції 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 Розустат до понад 20 мг.

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

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

Таблиця 2

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/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 двічі на добу до 200 мг двічі на добу, 6 місяців	10 мг один раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 раза
Даролутамід 600 мг двічі на добу, 5 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 5,2 раза
Регорафеніб 160 мг один раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Велпатасвір 100 мг один раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Омбітасвір 25 мг/паритапревір 150 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу/дасабувір 400 мг двічі на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 раза
Терифлуномід	Не застосовувати	↑ 2,5 раза
Гразопревір 200 мг/елбасвір 50 мг один раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 раза
Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг один раз на добу, 7 днів	5 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза

Капматиніб 400 мг двічі на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг, потім 75 мг через 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ 2 рази
Фостаматиніб 100 мг двічі на добу	20 мг, одноразова доза	↑ 2 рази
Фебуксостат 120 мг один раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Збільшення AUC розувастатину менше ніж у 2 рази		
Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Елтромбопак 75 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раза
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раза
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг двічі на добу	Невідомо	↑ 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза **
Езетиміб 10 мг один раз на добу, 14 днів	10 мг один раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раза **

Зниження AUC розувастатину

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Еритроміцин 500 мг чотири рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ 20 %
Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ 47 %

* 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, 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 у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування лікарського засобу Розустат або при підвищенні його дози у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К (наприклад варфарин або інші антикоагулянти кумаринового ряду), може призвести до підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Припинення застосування лікарського засобу Розустату або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування Розустату та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення рівнів у плазмі крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Немає даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно приймають Розустат та ГЗТ, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак комбінацію широко застосовували жінкам у рамках клінічних досліджень і вона переносилась добре.

Інші лікарські засоби

Дигоксин

Виходячи з даних спеціальних досліджень, клінічно значущої взаємодії із дигоксином не очікується.

Фузидова кислота

Дослідження взаємодії розувастатину з фузидовою кислотою не проводили. Ризик міопатії, у т.ч. з рабдоміолізом, може бути збільшений внаслідок супутнього застосування системної фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний або фармакокінетичний, або і те, й інше) поки не з'ясований. Повідомлялося про рабдоміоліз (зокрема деякі летальні випадки) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію. Пацієнтам, у яких застосування системної фузидової кислоти вважається необхідним, лікування розувастатином слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою.

Тикагрелор

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

Діти

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

Особливості застосування.

Вплив на нирки

У пацієнтів, які застосовували Розустат у високих дозах, особливо 40 мг, відзначалися випадки протеїнурії (визначеної за «тестом смужки»), переважно каналцевого походження, та у більшості випадків була тимчасовою або переривчастою. Протеїнурія не свідчила про гостре або прогресуюче захворювання нирок. Небажані явища з боку нирок у післяреєстраційний період відзначали частіше при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають препарат у дозі 40 мг, функцію нирок слід перевіряти регулярно.

Вплив на скелетну мускулатуру

Порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та зрідка рабдоміоліз спостерігалися у пацієнтів, які приймали розувастатин у будь-яких дозах, особливо більше 20 мг. Дуже рідко випадки рабдоміолізу відзначалися при застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Не можна виключати можливість фармакодинамічної взаємодії, а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота повідомлень про випадки рабдоміолізу, пов'язаного із застосуванням препарату, у післяреєстраційний період була вищою при дозі 40 мг.

Визначення рівня креатинфосфокінази

Рівні креатинфосфокінази не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або у разі наявності можливих альтернативних причин підвищення креатинфосфокінази, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо початкові рівні креатинфосфокінази значно підвищені (більш як у 5 разів від верхньої межі норми), протягом 5-7 днів необхідно зробити повторний аналіз, щоб підтвердити результати. Якщо результат повторного аналізу підтверджує початковий рівень, який більш як у 5 разів перевищує верхню межу норми, застосування лікарського засобу починати не слід.

Перед початком лікування

Розустат, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам із факторами, що сприяють 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, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;
- зловживання алкоголем;
- вік >70 років;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату у плазмі крові;
- одночасне застосування фібратів.

У таких пацієнтів пов'язаний із лікуванням ризик потрібно оцінювати, порівнюючи з очікуваною користю; також рекомендований клінічний моніторинг. Не слід починати лікування у випадку значно підвищених початкових рівнів КФК ($>5 \times \text{ВМН}$).

У період лікування

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про нез'ясовний м'язовий біль, м'язову слабкість або судими, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або підвищенням температури. У таких пацієнтів слід визначити рівні КФК. Слід припинити лікування, якщо рівні КФК значно підвищені ($>5 \times \text{ВМН}$) або якщо м'язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівні КФК $\leq 5 \times \text{ВМН}$). Якщо симптоми зникають, рівень КФК повертається до норми, Розустат або альтернативний інгібітор ГМГ-КоА можна спробувати застосувати знову, але у мінімальних дозах та під ретельним наглядом. Регулярний контроль рівня КФК у пацієнтів без вищевказаних симптомів непотрібний.

У клінічних дослідженнях у невеликій кількості пацієнтів, які застосовували розувастатин та супутні препарати, посиленого впливу на скелетну мускулатуру не відзначалось. Однак підвищення частоти випадків міозиту та міопатії спостерігалась у пацієнтів, які застосовували інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом з похідними фіброевої кислоти, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими

засобами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, тому розувастатин не рекомендовано застосовувати у комбінації із гемфіброзилом. Сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні Розустату з фібратами або ніацином потрібно порівняти із потенційними ризиками при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування Розустату в дозі 40 мг та фібратів протипоказано.

Розустат не слід застосовувати спільно з 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 (у тому числі декілька летальних випадків) у пацієнтів, які отримували комбінацію фузидової кислоти та статинів. Пацієнтам слід порадити негайно звернутися по медичну допомогу, якщо вони відчувають будь-які симптоми м'язової слабкості, болю або хворобливої чутливості. Терапію статинами можна повторно поновити через 7 днів після останньої дози фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли необхідна пролонгована системна фузидова кислота, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, необхідність одночасного застосування розувастатину та фузидової кислоти повинна розглядатися тільки в кожному конкретному випадку і під ретельним медичним наглядом.

Розустат не слід застосовувати пацієнтам із гострими, серйозними станами, що сприяють розвитку міопатії або підвищують ризик розвитку ниркової недостатності на тлі рабдоміолізу (такими як сепсис, гіпотензія, велике хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні або електролітичні розлади; або неконтрольовані судоми).

Міастенія гравіс, очна 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 Розустату. Повідомлялося про рецидиви при повторному застосуванні того самого або іншого статину.

Імуноопосередкована некротизуюча міопатія

Дуже рідко повідомляли про випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІО-НМ) під час або після терапії статинами, в тому числі розувастатином. Клінічними проявами ІО-НМ є слабкість проксимальних м'язів та підвищення рівня креатинкінази у сироватці крові, що зберігається навіть після припинення застосування статинів; позитивне антитіло до HMG CoA редуктази; біопсія м'язів, що демонструє некротизуючу міопатію; покращення при застосуванні імунодепресантів.

Слід розглянути проведення додаткового нейром'язового та серологічного досліджень та лікування імунодепресантами. Необхідно ретельно зважити ризик ІО-НМ перед початком застосування іншого статину. Якщо терапію розпочато з іншого статину, необхідно спостерігати за ознаками та симптомами ІО-НМ.

Тяжкі шкірні побічні реакції

Тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та індуковану лікарськими засобами еозинofilію з системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть загрожувати життю або призвести до летального результату при застосуванні розувастатину. Під час призначення лікарського засобу пацієнтам слід

повідомляти про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно спостерігати за

ними. Якщо з'являються ознаки та 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 та індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS-синдром), лікування препаратом необхідно негайно припинити і ніколи не застосовувати його у подальшому.

Вплив на печінку

Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, Розустат слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають захворювання печінки в анамнезі. Функцію печінки рекомендовано перевірити перед початком застосування препарату та через 3 місяці лікування. Повідомляли про підвищення сироваткових трансаміназ АСТ або АЛТ при застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, включаючи розувастатин. У більшості випадків підвищення було тимчасовим і зникало або зменшувалося при продовженні терапії або після короткої перерви в терапії. Було зареєстровано два випадки жовтяниці, для яких не вдалося визначити зв'язок з терапією розувастатином, яка зникла після припинення терапії. У дослідженнях не було випадків печінкової недостатності або необоротного захворювання печінки.

Якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більше ніж втричі перевищує верхню межу норми, застосування Розустату слід припинити. Про серйозні порушення функції печінки (переважно підвищення рівня печінкових трансаміназ) у післяреєстраційний період повідомляли частіше при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, спричиненою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, слід спочатку провести лікування основного захворювання, перш ніж розпочинати терапію Розустатом.

Наявні рідкісні повідомлення у післяреєстраційному періоді про летальну та нелетальну печінкову недостатність у пацієнтів, які приймали статини, включаючи розувастатин. Якщо під час лікування розувастатином виникає тяжке ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемією або жовтяницею, терапію слід негайно припинити. Якщо альтернативної етіології не виявлено, не слід відновлювати прийом розувастатину.

Протипоказанням до застосування розувастатину є гостре захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівня трансаміназ незрозумілої етіології.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, спричиненою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, перед початком терапії препаратом слід вилікувати основне захворювання.

Супутні антикоагулянти кумаринового ряду

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні антикоагулянтів з розувастатином через потенціювання ефекту антикоагулянтів кумаринового ряду щодо подовження протромбінового часу/МНВ (Міжнародне нормалізоване відношення). У пацієнтів, які одночасно приймають кумаринові антикоагулянти та розувастатин, слід визначати МНВ до початку прийому розувастатину та досить часто на початку терапії, щоб переконатися, що не відбувається значної зміни МНВ.

Расова належність

Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання системної експозиції у пацієнтів монголоїдної раси приблизно вдвічі порівняно з європейцями.

Інгібітори протеази

Підвищена системна експозиція до розувастатину спостерігалася в осіб, які застосовували розувастатин одночасно з різними інгібіторами протеази в комбінації з ритонавіром. Слід розглянути як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою лікарського засобу Розустат у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози Розустату у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування лікарського засобу з деякими інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза Розустату не буде скоригована.

Інтерстиціальне захворювання легень

Поодинокі випадки інтерстиціального захворювання легень були зареєстровані при застосуванні деяких статинів, особливо у випадку довготривалої терапії. До симптомів порушення належать диспное, непродуктивний кашель та погіршення загального стану (втома, втрата маси тіла та пропасниця). Якщо підозрюється, що у пацієнта розвинулось інтерстиціальне захворювання легень, застосування статинів слід припинити.

Цукровий діабет

Деякі факти свідчать, що статини як клас підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів, яким загрожує високий ризик розвитку цукрового діабету в майбутньому, можуть спричиняти гіперглікемію такого рівня, при якому необхідне належне лікування цукрового діабету. Цю загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, і 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 інструкціями.

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.

Хоча клінічні дослідження показали, що розувастатин сам по собі не знижує базальну концентрацію кортизолу у плазмі крові та не порушує резерв надниркових залоз, слід бути обережними, якщо розувастатин призначати одночасно з препаратами, які можуть зменшити рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, таких як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

Діти

Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ (індексу маси тіла) 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. У клінічному дослідженні у дітей та підлітків, які приймали розувастатин протягом 52 тижнів, підвищення рівня КФК >10 разів вище ВНМ та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше порівняно з такими у дорослих

Непереносимість лактози

Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Розустат протипоказаний у період вагітності або 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 у період вагітності. Дані досліджень на тваринах щодо токсичного впливу на репродуктивну функцію обмежені. Якщо пацієнтка завагітніє у період застосування цього лікарського засобу, лікування слід негайно припинити.

Розувастатин проникає у молоко щурів. Даних щодо проникнення лікарського засобу у грудне молоко людини немає.

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

Не проводили досліджень щодо визначення впливу розувастатину на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами. Якщо виходити з фармакодинамічних властивостей розувастатину, то імовірність такого впливу незначна. Однак при керуванні автомобілем та іншими механічними засобами слід враховувати, що під час лікування може виникнути запаморочення.

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 ефективності лікування, застосовуючи чинні узгоджені рекомендації.

Розустат можна приймати у будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.

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

Лікування гіперхолестеринемії

Рекомендована початкова доза становить 5 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 пацієнтів та майбутній серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій (див. далі). У разі необхідності через 4 тижні дозу можна збільшити. Оскільки у випадку застосування дози 40 мг побічні реакції виникають частіше, ніж у разі застосування менших доз, титрувати дозу до 40 мг слід лише для пацієнтів із тяжкою гіперхолестеринемією та високим серцево-судинним ризиком (зокрема для осіб із

сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти бажаного результату за дози 20 мг і які повинні перебувати під наглядом. На початку застосування дози 40 мг рекомендовано спостереження спеціаліста.

Профілактика серцево-судинних порушень

У дослідженні зниження ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи добова доза препарату становила 20 мг. У пацієнтів із гіперхолестеринемією необхідно проводити стандартне визначення рівня ліпідів та дотримуватися рекомендацій із дозування для лікування гіперхолестеринемії.

Застосування пацієнтам літнього віку

Рекомендована початкова доза для пацієнтів віком понад 70 років становить 5 мг. Інша корекція дози залежно від віку не потрібна.

Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок

Для пацієнтів із легким та помірним порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози. Рекомендована початкова доза для пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам з порушенням функції нирок помірної тяжкості. Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок застосування Розустату протипоказане у будь-яких дозах.

Дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки

Не спостерігалось зростання системної експозиції розувастатину у пацієнтів із 7 балами за шкалою Чайлда-П'ю. Проте посилення системної експозиції було відзначено у пацієнтів, стан яких оцінювався у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю. Для таких пацієнтів слід проводити оцінку функції нирок. Досвід застосування препарату пацієнтам з показником 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю відсутній. Розустат протипоказано пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії.

Расова належність

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція препарату. Рекомендована початкова доза для пацієнтів монголоїдної раси становить 5 мг.

Застосування дози 40 мг таким пацієнтам протипоказане.

Генетичний поліморфізм

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

Дозування для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії

Рекомендована початкова доза для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії становить 5 мг.

Доза 40 мг протипоказана деяким з таких пацієнтів.

Супутня терапія

Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад, OATP1B1 і BCRP). Ризик міопатії (включаючи рабдоміоліз) підвищується при одночасному застосуванні розувастатину з окремими лікарськими засобами, що можуть підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі крові внаслідок взаємодії з цими білками-транспортними (наприклад, циклоспорин та певні інгібітори протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром). Слід розглянути альтернативні лікарські засоби та, якщо необхідно, розглянути питання про тимчасове припинення терапії розувастатином. У ситуаціях, коли неможливо уникнути одночасного застосування цих лікарських засобів із розувастатином, слід ретельно зважити користь і ризик одночасного лікування та коригування дози розувастатину.

Діти.

Застосування лікарського засобу дітям має проводити лише спеціаліст.

Діти та підлітки віком від 6 до 17 років (стадія Таннера ^ˆ II-V).

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

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 лікарського засобу у 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 лікарського засобу 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 протягом 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 застосовувати дітям.

Діти віком до 6 років

Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу дітям віком до 6 років не вивчали. Таким чином, препарат не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років.

Передозування.

Специфічного лікування у випадку передозування немає. Лікування симптоматичне. У разі необхідності необхідно вживати підтримувальних заходів. Слід перевірити рівні КФК та провести тест на функціональність печінки. Ефективність гемодіалізу малоймовірна.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Розустату, зазвичай легкі та тимчасові. У контрольованих клінічних дослідженнях менше 4 % пацієнтів, які застосовували препарат, вийшли із дослідження через небажані реакції.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

У нижченаведеній таблиці представлено профіль небажаних реакцій на розувастатин за даними клінічних досліджень та великого досвіду післяреєстраційного застосування.

Небажані реакції класифіковано за частотою та системно-органими класами (СОК). За частотою небажані реакції розподілені таким чином: часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомої частоти (неможливо оцінити за наявними даними).

Системно-органний клас	Часті	Нечасті	Рідко	Дуже рідко	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					
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення			Поліневропатія, втрата пам'яті	Депресія, Периферична невропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні кошмари), міастенія гравіс, Кашель, задишка
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння					

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, висип, кропив'янка	Синдром Стівенса-Джонсона. Індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS-синдром)
З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини	Міалгія	Міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз, вовчакоподібний синдром, розрив м'язів	Порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами, імуні-опосередкована некротизуюча міопатія
З боку нирок та сечовидільної системи			Гематурія
З боку репродуктивної системи та молочних залоз			Гінекомастія
З боку органів зору			
Загальні розлади та стан місця введення	Астенія		Очна міастенія Набряк

¹Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л, індекс маси тіла >30 кг/м², підвищення рівня тригліцеридів, гіпертензія в анамнезі).

Як і у випадку з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, частота небажаних реакцій залежить від дози.

Вплив на нирки

У пацієнтів, які застосовували Розустат, спостерігалися випадки протеїнурії, переважно каналцевого походження (виявлена у результаті аналізу за тест-смужками). Зміни вмісту білка у сечі від відсутності або слідів до значення або більше спостерігалися через деякий час у <1 % пацієнтів, які приймали препарат у дозі 10 мг та 20 мг, та приблизно у 3 % пацієнтів при застосуванні дози 40 мг. Незначне збільшення частоти випадків підвищення білка у сечі від відсутності або слідів до значення спостерігалось при застосуванні дози 20 мг. У більшості випадків вираженість протеїнурії зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні застосування препарату. За даними клінічних досліджень та післяреєстраційних спостережень, на даний час не виявлено причинного зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

Гематурія, що спостерігалась у пацієнтів, які застосовували Розустат, за даними клінічних досліджень, мала низьку частоту. Хоча клінічне значення цього результату невідоме, слід розглянути можливість зниження дози для пацієнтів, які отримують терапію розувастатином із нез'ясованою стійкою протеїнурією та/або гематурією під час звичайного аналізу сечі.

Вплив на скелетну мускулатуру

Зміни з боку скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (у тому числі міозит), рідко – рабдоміоліз, із гострою нирковою недостатністю чи без неї, спостерігалися при застосуванні будь-яких доз Розустату, а особливо при застосуванні доз >20 мг. Про рідкісні випадки рабдоміолізу, що інколи були асоційовані з нирковою недостатністю, повідомлялося при застосуванні розувастатину, а також інших статинів. У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозозалежне зростання рівнів креатинфосфокінази (КФК); у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КФК підвищені ($>5 \times \text{ВМН}$), лікування слід припинити.

Вплив на печінку

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим.

На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:

- 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 лікарського засобу в дозі 40 мг.

Діти

Підвищення рівня креатинкінази >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 із дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей та підлітків був подібним до такого у дорослих.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має 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 відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія.