

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РОЗУКАРД® 10

(ROSUCARD® 10)

РОЗУКАРД® 20

(ROSUCARD® 20)

Склад:

діюча речовина: розувастатин;

1 таблетка містить розувастатину (у формі розувастатину кальцієвої солі) 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза 2910/5, макрогол 6000, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 10 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, світло-рожевого кольору з розподільчою рисою;

таблетки по 20 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

Код АТХ С10А А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що визначає швидкість реакції та перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А у мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, орган-мішень для

зменшення рівня холестерину.

Розувастатин збільшує кількість печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин, збільшуючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, що, у свою чергу, призводить до пригнічення синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість ЛПНЩ та ЛПДНЩ.

Фармакодинамічна дія

Розувастатин зменшує підвищену кількість холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), дещо збільшує кількість холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він зменшує кількість аполіпопротеїну В (апоВ), ХС-неЛПВЩ,

ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та дещо підвищує рівень аполіпопротеїну А-I (апоА-I) (див. таблицю 1), зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ та

ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення апоВ/ апоА-I.

Відповідь на дозу розувастатину у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу IIa та IIb (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 проявляється протягом 1 тижня після початку терапії розувастатином, через 2 тижні лікування ефект досягається 90 % максимально можливого ефекту.

Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні і після цього постійно триває.

Клінічна ефективність та безпека

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

За об'єднаними даними досліджень фази III розувастатин ефективно знижував рівні холестерину у більшості пацієнтів із гіперхолестеринемією типу IIa та IIb (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).

У великому дослідженні 435 пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією приймали розувастатин у дозах від 20 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 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 %.

У клінічних дослідженнях з участю обмеженої кількості пацієнтів спостерігався адитивний ефект розувастатину 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 багатоцентровому подвійно сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні (METEOR) 984 пацієнти віком 45–70 років із низьким ризиком ішемічної хвороби серця (визначеним як ризик за Фрамінгемською шкалою <10 % протягом 10 років), середнім значенням ХС-ЛПНЩ 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), але із субклінічним атеросклерозом (визначеним за збільшенням товщини комплексу інтима-медія сонної артерії (ТКІМСА)) були рандомізовані до двох груп та приймали один раз на добу або 40 мг розувастатину, або плацебо протягом 2 років. Порівняно 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 з прогресуванням 0,0131 мм/рік (1,12 %/рік ($p < 0,0001$)) у групі плацебо. Прямой кореляції між зменшенням ТКІМСА та зниженням ризику порушень з боку серцево-судинної системи продемонстровано не було. До дослідження METEOR були залучені пацієнти із низьким ризиком ішемічної хвороби серця, які не є представниками цільової застосування розувастатину 40 мг. Розувастатин 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 17802 чоловіків (≥ 50 років) та жінок (≥ 60 років).

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

Концентрації холестерину-ЛПНЩ зменшилися на 45 % ($p < 0,001$) у групі розувастатину порівняно з групою плацебо.

У post-hoc аналізі даних підгрупи пацієнтів високого ризику з початковим значенням >20 % за Фрамінгемською шкалою (1558 учасників) 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. Абсолютне зниження ризику подій становило 8,8 випадків 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 (9302 учасники загалом) 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 випадку на 1000 пацієнто-років. Показник загальної летальності 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 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

У подвійному сліпому рандомізованому багатоцентровому плацебо-контрольованому

12-тижневому дослідженні ($n=176$, 97 учасників чоловічої та 79 – жіночої статі) із подальшим 40-тижневим періодом ($n=173$, 96 учасників чоловічої 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, 10 або 20 мг/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 знаходилися 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, 10 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 один раз на добу) у 70 з 173 пацієнтів (40,5 %) вдалося досягти цільового рівня ХС-ЛПНЩ менше 2,8 ммоль/л.

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

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

Після 24 місяців лікування розувастатином середнє зниження від вихідного значення ХС-

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

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

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

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

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

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

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

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

доза» для отримання інформації щодо застосування дітям).

Фармакокінетика.

Всмоктування та розподіл

Максимальна концентрація розувастатину у плазмі крові досягається приблизно через 5 годин після прийому внутрішньо. Біодоступність становить приблизно 20 %. Розувастатин накопичується у печінці. Об'єм його розподілу становить приблизно 134 л. Майже 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбуміном.

Метаболізм

Розувастатин піддається обмеженому метаболізму (приблизно 10 %). Розувастатин є непрофільним субстратом для метаболізму ферментами системи цитохрому P450. Головним ізоферментом, що бере участь у метаболізмі розувастатину, є CYP2C9. Ферменти CYP2C19, CYP3A4 та CYP2D6 беруть менш активну участь у метаболізмі. Головними виявленими метаболітами розувастатину є N-дисметил та лактонові метаболіти. N-дисметил приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактонові метаболіти фармакологічно неактивні. 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). Інша частина виводиться з сечею. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 19 годин. Період напіввиведення не змінюється при збільшенні дози. Середній геометричний кліренс становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації 21,7 %). Як і у випадку інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у процесі печінкового захоплення розувастатину бере участь переносник холестерину, який виконує важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно до дози. При прийомі декількох добових доз фармакокінетичні параметри не змінюються.

Особливі популяції хворих

Вік та стать

Відсутній клінічно значущий вплив віку та 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»).

Етнічні групи

У представників народів Азії (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців і корейців) ППК (площа під кривою «концентрація-час») та $C_{\max}$ є приблизно у 2 рази більшими, ніж у представників європеїдної раси. В індусів спостерігалось збільшення медіани ППК та $C_{\max}$ у 1,3 раза.

Популяційний фармакокінетичний аналіз виявив, що клінічно значущих відмінностей у фармакокінетичних параметрах між представниками європеїдної та негроїдної раси немає.

Пацієнти з нирковою недостатністю

У пацієнтів із легкими або помірними порушеннями функції нирок рівень концентрації розувастатину та N-дисметилу у плазмі крові істотно не змінюється. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація розувастатину у плазмі крові у 3 рази вища, а концентрація N-дисметилу у 9 разів вища, ніж у здорових добровольців. Концентрація розувастатину у плазмі крові пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, була приблизно на 50 % вищою, ніж у здорових добровольців.

Хворі з печінковою недостатністю

Серед хворих із різними ступенями печінкової недостатності не виявлено збільшення періоду напіввиведення розувастатину, якщо бал за Чайлдом-П'ю у них був 7 та нижче. Однак у двох пацієнтів з балами 8 та 9 за Чайлдом-П'ю спостерігалось подовження періоду напіввиведення щонайменше у 2 рази. Досвід застосування розувастатину пацієнтам із балом вище 9 за Чайлдом-П'ю відсутній.

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 з генотипами SLCO1B1 c.521TT або ABCG2 c.421CC. Спеціальне генотипування у клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам із таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу розувастатину.

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, у 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 сімейнійній 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.

- Гіперчутливість до розувастатину або до будь-якої допоміжної речовини;
- захворювання печінки в активній фазі, в тому числі стійке підвищення рівня сироваткових трансаміназ невідомої етіології та підвищення рівня будь-якої трансамінази більш ніж у 3 рази вище верхньої межі норми (ВМН);
- тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв);
- міопатія;
- одночасний прийом комбінації софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- одночасний прийом циклоспорину;
- період вагітності або годування груддю. Протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не застосовують відповідних засобів контрацепції.

Розувастатин 40 мг протипоказаний пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать:

- помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;
- зловживання алкоголем;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату у плазмі крові;
- належність до монголоїдної раси;
- супутнє застосування фібратів

(Див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»).

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 препарату з лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 2).

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). Препарат протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування не впливало 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 препарату та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози препарату, виходячи з очікуваного зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 2).

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби

Одночасне застосування препарату 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/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. Розувастатин 40 мг протипоказаний при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід починати терапію з дози 5 мг.

Езетиміб

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

Антацидні препарати

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

Еритроміцин

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

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

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину (AUC; у порядку зменшення величини) за опублікованими даними клінічних досліджень

Таблиця

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (400 мг-100 мг-100 мг) воксилапревір (100 мг) один раз на добу протягом 15 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 7,4 раза
Циклоспорин від 75 мг 2 рази на добу до 200 мг 2 рази на добу, 6 місяців	10 мг 1 раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 раза
Даролутамід 600 мг двічі 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 один 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, потім 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	2 рази	
Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
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 1 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 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 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 препарату, в таблиці 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 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 або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування препарату та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення плазматичних рівнів крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно застосовують препарат та ГЗТ, немає, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак комбінацію широко застосовували жінкам у рамках клінічних досліджень і вона переносилася добре.

Інші лікарські засоби

Дигоксин

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

Фузидова кислота

Ризик розвитку міопатії, в тому числі рабдоміолізу, може підвищуватися при одночасному застосуванні препаратів фузидової кислоти системної дії та статинів. Механізм даної взаємодії (чи це є фармакодинамічна взаємодія, чи фармакокінетична взаємодія, чи одночасно обидва види взаємодії) наразі невідомий. Були повідомлення про випадки виникнення рабдоміолізу (в тому числі з летальними наслідками) у пацієнтів, які отримували таку комбінацію препаратів.

Якщо застосування препарату фузидової кислоти системної дії є необхідним, то терапія препаратом повинна бути припинена на весь період лікування препаратом фузидової кислоти.

Діти

Дослідження взаємодії проводили лише у дорослих пацієнтів. 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 препарату, зокрема розувастатином 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 явища з боку нирок у постмаркетингових дослідженнях вища при застосуванні розувастатину 40 мг. У пацієнтів, які приймають препарат розувастатин 40 мг, в ході 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 препарат 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»), 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 постмаркетинговому періоді була вищою для розувастатину 40 мг. Є повідомлення про рідкісні випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії, що клінічно проявляється стійкою проксимальною м'язовою слабкістю і підвищенням рівня сироваткової креатинкінази, під час лікування або після припинення лікування статинами, включаючи розувастатин. У такому разі можуть бути необхідними додаткові нейром'язові і серологічні дослідження, лікування імуносупресивними препаратами.

Рівень креатинкінази

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

Перед початком лікування

Розувастатин, 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 рівнів препарату у плазмі крові (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакокінетика»);

- супутнє застосування фібратів.

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

У період лікування

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

У поодиноких випадках повідомлялося, що статини індукують *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 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. Тому застосовувати препарат у комбінації з гемфіброзилом не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні препарату у комбінації з фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно із потенційними ризиками, пов'язаними із застосуванням таких комбінацій. Розувастатин 40 мг протипоказаний при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Препарат не слід застосовувати одночасно з препаратами фузидової кислоти системної дії або впродовж 7 днів після припинення лікування препаратом фузидової кислоти. У пацієнтів, у яких застосування препарату фузидової кислоти системної дії є необхідним, терапія статинами повинна бути припинена на весь період лікування препаратом фузидової кислоти. Були повідомлення про випадки виникнення рабдоміолізу (в тому числі з летальними наслідками) у пацієнтів, які отримували одночасно препарати фузидової кислоти та статини (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнт повинен бути повідомлений про те, що у випадку появи таких симптомів як м'язова слабкість, біль або болючість у м'язах, потрібно негайно звернутися за медичною допомогою.

Терапія статинами може бути поновлена через 7 днів після прийому останньої дози препарату фузидової кислоти.

У виняткових випадках, коли тривала терапія препаратами фузидової кислоти системної дії є необхідною, наприклад, для лікування важких інфекційних захворювань, необхідність одночасного застосування препарату та фузидової кислоти повинна розглядатися в кожному випадку окремо та здійснюватися під ретельним медичним спостереженням.

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

Вплив на печінку

Які і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, препарат 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 слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більш ніж у 3 рази перевищує верхню межу норми. Частота повідомлень про серйозні явища з боку печінки (переважно про підвищення рівня трансаміназ печінки) у післяреєстраційному періоді була більшою при застосуванні розувастатину 40 мг.

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

Раса

Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси приблизно в 2 рази порівняно з європейцями. Для таких пацієнтів необхідна корекція дозування препарату (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»). Для пацієнтів азійської раси початкова доза розувастатину повинна бути 5 мг. Підвищена концентрація розувастатину у плазмі крові була помічена в азійських пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Слід взяти до уваги збільшену системну експозицію при лікуванні пацієнтів монголоїдної раси, у яких гіперхолестеринемія не контролюється адекватно дозами до 20 мг.

Інгібітори протеази

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

Непереносимість лактози

Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід застосовувати цей препарат.

Інтерстиціальна хвороба легень

Під час застосування деяких статинів, особливо при тривалому лікуванні, повідомляли про виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легень (див. розділ «Побічні реакції»). До проявів цієї хвороби можна віднести задишку, непродуктивний кашель та загальне погіршення стану (підвищена втомлюваність, 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, 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.

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 (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У клінічному дослідженні у дітей та підлітків, які приймали розувастатин протягом 52 тижнів, 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.

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Жінкам репродуктивного віку необхідно 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 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 препарату у грудне молоко у людини немає (див. розділ «Протипоказання»).

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

Беручи до уваги фармакодинамічні властивості розувастатину, його вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами є малоімовірним. При керуванні транспортними засобами або роботі з іншими механізмами слід пам'ятати, що під час лікування може розвиватися запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої він повинен дотримуватися і протягом лікування. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, керуючись рекомендаціями поточних загальноприйнятих інструкцій.

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

Лікування гіперхолестеринемії

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

Профілактика серцево-судинних подій

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

Пацієнти літнього віку

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

Пацієнти із нирковою недостатністю

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

Рекомендована початкова доза для пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок

(кліренс креатиніну <60 мл/хв) становить 5 мг. Розувастатин 40 мг протипоказано пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок. Застосування препарату розувастатину пацієнтам із тяжкими порушеннями ниркових функцій протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти із порушеннями функції печінки

У пацієнтів із порушеннями функцій печінки, що оцінювалися у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не спостерігалось. Однак в 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. Препарат розувастатину протипоказаний пацієнтам з активними захворюваннями печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Расова належність

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

Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії

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

Розувастатин 40 мг протипоказано деяким із таких пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування

Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (в тому числі рабдоміолізу) зростає при супутньому застосуванні препарату розувастатину із певними лікарськими засобами, що можуть підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі крові внаслідок взаємодії з цими транспортними білками (наприклад циклоспорином та певними інгібіторами протеази, в тому числі комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). По можливості слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів та у разі необхідності тимчасово перервати терапію препаратом розувастатину. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із препаратом розувастатину уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкорегувати дозу препарату розувастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Застосування лікарського засобу дітям має проводити лише спеціаліст.

Діти та підлітки віком від 6 до 17 років (стадія Таннера ‘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.

Діти віком до 6 років

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

-

Передозування.

Специфічного лікування передозування немає. Лікування має бути симптоматичним, у разі необхідності слід вживати підтримувальних заходів. Потрібно проводити моніторинг функції печінки та рівнів КФК. Користь гемодіалізу є малоімовірною.

Побічні реакції.

Небажані явища, що відзначаються при застосуванні препарату, зазвичай легкі та тимчасові.

Небажані реакції класифіковані за частотою та системно-органными класами.

У контрольованих клінічних дослідженнях менше 4 % пацієнтів, які застосовували розувастатин, вийшли із дослідження через небажані реакції.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

У нижченаведеній таблиці представлений профіль небажаних реакцій на розувастатин за даними клінічних досліджень та великого досвіду післяреєстраційного застосування. Небажані реакції класифіковані за частотою та системно-органными класами (СОК).

За частотою небажані реакції розподілені таким чином: часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомої частоти (неможливо оцінити за наявними даними).

Побічні реакції за даними клінічних досліджень та досвіду післяреєстраційного застосування

Таблиця 3

Системно-органный клас	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
З боку крові та лімфатичної системи			Тромбоцитопенія		
З боку імунної системи			Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк		
Ендокринні розлади	Цукровий діабет ¹				
Психічні розлади					Депресія
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення			Полінейропатія, втрата пам'яті	Периферична нейропатія, розлади сну (у тому числі безсоння та нічні кошмари), міастенія гравіс
З боку органів зору					Очна міастенія
З боку органів дихання, 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, висип, кропив'янка			Синдром Стівенса — Джонсона
З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини	Міалгія		Міопатія (у тому числі міозит), рабдоміоліз, вовчако-подібний синдром, розрив м'язів	Артралгія	Порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами, імуноопосередкована 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, підвищені рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА, частота небажаних 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 препарат. Зміни вмісту білка у сечі від нуля або слідів до значення або більше спостерігалися у < 1 % пацієнтів у деяких часових точках у ході застосування препарату в дозах 10 та 20 мг і у приблизно 3 % – при розувастатині 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 на даний час не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На тлі застосування препарату відзначено випадки гематурії; за даними клінічних досліджень частота її незначна.

Вплив на скелетну мускулатуру

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

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалася дозозалежне зростання рівнів КК; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КК підвищені (>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 рівнів HbA1c.

На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:

розлади 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 розувастатину 40 мг.

У процесі післяреєстраційного застосування препарату ідентифіковано таку небажану реакцію як летальна та нелетальна печінкова недостатність. Оскільки про цю реакцію повідомляли спонтанно із популяції невизначеної кількості, неможливо достовірно оцінити її частоту або встановити наявність причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням препарату.

Зрідка у післяреєстраційному періоді повідомляли про порушення когнітивних функцій (наприклад погіршення пам'яті, забудькуватість, амнезія, погіршення пам'яті, сплутаність свідомості), що асоціюються із застосуванням статинів. Про такі когнітивні проблеми повідомляли у зв'язку з усіма статинами. Явища, про які йдеться у повідомленнях, зазвичай мають легкий характер і минають після відміни статинів, а також мають різний час до появи симптомів (від 1 дня до років) та до зникнення симптомів (медіана – 3 тижні).

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 з дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей та підлітків був подібним до такого у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період застосування лікарського засобу. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій через національну систему звітності.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці в сухому, захищеному від світла, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

Таблетки по 10 мг: № 90 (10х9): по 10 таблеток у блістері; по 9 блістерів у картонній коробці; № 90 (15х6): по 15 таблеток у блістері; по 6 блістерів у картонній коробці;

Таблетки по 20 мг: № 90 (10х9): по 10 таблеток у блістері; по 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Зентіва».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка.

Заявник.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А.