

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РОСУСТАР

(ROSUSTAR)

Склад:

діюча речовина: розувастатин;

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

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна (тип 102); кальцію гідрофосфат; кросповідон; магнію стеарат;

плівкове покриття Opadry® II Pink 85F240091: спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол, тальк, заліза оксид червоний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

10 мг – круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору, з гравіюванням «RS 10» на одній стороні та гладкі з іншої;

20 мг – круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору, з гравіюванням «RS 20» на одній стороні та гладкі з іншої;

40 мг – круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору, з гравіюванням «RS 40» на одній стороні та гладкі з іншої.

Фармакотерапевтична група.

Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ C10A A07.

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

Фармакодинамічна дія

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

Таблиця 1 Відповідь на дозу у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу Іа та Іб (відкоригована середня відсоткова зміна порівняно з вихідним рівнем)

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

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

Клінічна ефективність.

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

За об'єднаними даними досліджень фази ІІІ, розувастатин ефективно знижував рівні холестерину у більшості пацієнтів із гіперхолестеринемією типу Іа та Іб (середній початковий рівень ХС-ЛПНЩ приблизно 4,8 ммоль/л) до цільових значень, встановлених визнаними рекомендаціями Європейського товариства з вивчення атеросклерозу (EAS; 1998); приблизно у 80 % пацієнтів, які приймали розувастатин 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 на показники ліпідів та досягнення цільових рівнів відзначався при всіх дозах. Після титрування до добової дози 40 мг (12 тижнів лікування) ХС-ЛПНЩ знизився 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 вивчалася у 42 пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. У загальній популяції рівень ХС-ЛПНЩ знизився в середньому на 22 %.

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

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

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

Учасники дослідження були випадковим чином розподілені до груп плацебо ($n = 8901$) або розувастатину в дозі 20 мг 1 раз на добу ($n = 8901$), і за ними спостерігали в середньому протягом 2 років.

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

Ретроспективний аналіз даних підгрупи пацієнтів високого ризику із вихідним значенням > 20 % за Фрамінгемською шкалою (1558 учасників) виявив значне зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що охоплювала смерть від серцево-судинних ускладнень, інсульт та інфаркт міокарда ($p = 0,028$), у групі розувастатину

порівняно з плацебо. Зменшення абсолютного ризику становило 8,8 випадку на 1000 пацієнто-років. Показник загальної смертності лишався незмінним у цій групі високого ризику ($p = 0,193$). Ретроспективний аналіз даних підгрупи високого ризику (9302 учасники загалом) із вихідним значенням $\geq 5\%$ за шкалою SCORE (екстрапольовано з метою включення даних учасників віком понад 65 років) виявив значуще зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що охоплювала смерть від серцево-судинних ускладнень, інсульт та інфаркт міокарда ($p = 0,0003$), у групі розувастатину порівняно з плацебо. Зниження абсолютного ризику, вираженого за частотою виникнення ускладнень, становило 5,1 випадку на 1000 пацієнто-років. Показник загальної смертності у цій підгрупі високого ризику лишався незмінним ($p = 0,076$).

У дослідженні JUPITER 6,6 % учасників групи прийому розувастатину та 6,2 % учасників групи плацебо припинили застосування розувастатину через небажані явища. Найбільш частими 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 висипання (0,02 % у групі розувастатину, 0,03 % – плацебо). Найбільш частими 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).

Особливі групи пацієнтів.

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 (на 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 знаходились на II, III, IV та V стадії розвитку за Таннером відповідно.

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

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

Після 52 тижнів досліджуваного лікування не було виявлено жодного впливу на ріст, масу, індекс маси тіла (ІМТ) або статеве дозрівання (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід клінічного дослідження дітей та підлітків обмежений, і

довготривалі ефекти розувастатину (> 1 року) на статеве дозрівання невідомі. Це дослідження (n = 176) не дає можливості порівнювати рідкі небажані явища.

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. Спостерігалася 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 спостерігалася 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 зберігалася протягом 12 тижнів безперервної терапії. У одного пацієнта спостерігалася 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 зберігалася 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 дози» для отримання інформації щодо застосування дітям).

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Після перорального застосування максимальна концентрація (C_{max}) розувастатину у плазмі кові досягається приблизно через 5 годин. Абсолютна біодоступність становить приблизно 20 %.

Розподіл.

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

Метаболізм.

Розувастатин зазнає незначного метаболізму (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із використанням гепатоцитів людини свідчать, що розувастатин є слабким субстратом для метаболізму на основі ферментів цитохрому Р450. Основним задіяним ізоферментом є СYP2С9, дещо меншу роль відіграють 2С19, 3А4 та 2D6. Основними визначеними метаболітами є N-десметилловий та лактоновий метаболіти. N-десметил-метаболіт приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактоновий метаболіт вважається клінічно неактивним. На розувастатин припадає більше 90 % активності циркулюючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.

Виведення.

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

Лінійність.

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

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти різного віку та статі.

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

Пацієнти різної раси.

Дослідження фармакокінетики виявили, що у пацієнтів азійської 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 європеїдної та негроїдної рас.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

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

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

У дослідженні пацієнтів із різними ступенями порушення печінкових функцій ознак підвищеної експозиції розувастатину не було виявлено у пацієнтів, стан яких оцінювався у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю. Однак у 2 пацієнтів, стан яких оцінювався у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю, системна експозиція була щонайменше вдвічі вища, ніж у пацієнтів із меншими балами. Досвід застосування розувастатину пацієнтам, стан яких оцінюється у більше ніж 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю, відсутній.

Пацієнти з генетичним поліморфізмом.

Розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, в тому числі розувастатину, відбувається за участю транспортних білків OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів із генетичним поліморфізмом SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. При окремих формах поліморфізму SLCO1B1 c.521CC та ABCG2 c.421AA експозиція розувастатину 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 розувастатину.

Діти.

Фармакокінетичні параметри у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 10 до 17 років повністю не визначені. Невелике дослідження фармакокінетики розувастатину (у формі таблеток) за участю 18 пацієнтів дитячого віку показало, що його експозиція у дітей подібна до експозиції у дорослих пацієнтів. Також результати свідчать, що значних відхилень пропорційно дозам не очікується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії.

Застосовувати 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.

Застосовувати дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років при гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших ліпідознижуючих засобів (наприклад аферезу ЛПНЩ) або у випадках, коли таке лікування є недоцільним.

Профілактика серцево-судинних порушень.

Застосовувати для запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, які, за оцінками, мають високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення (див. розділ «Фармакодинаміка»), як доповнення до корекції інших факторів ризику.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до розувастатину або будь-якої із допоміжних речовин лікарського засобу.
- Активні захворювання печінки, в тому числі зі стійкими підвищенням рівнів плазмових трансаміназ невідомої етіології та будь-якими підвищенням рівнів плазмових трансаміназ, що втричі перевищують верхню межу норми (ВМН).
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренсом креатиніну < 30 мл/хв).
- Міопатія.
- Одночасне застосування циклоспорину.
- Одночасне застосування комбінації софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Вагітність.
- Період годування груддю.
- Застосування жінкам репродуктивного віку, які не використовують належні засоби контрацепції.

Розувастатин у дозі 40 мг протипоказаний 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 фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;
- зловживання алкоголем;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації розувастатину в плазмі крові;
- належність до азійської раси;
- одночасне 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 лікарських засобів на розувастатин.

Інгібітори транспортних білків.

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, в тому числі печінкового транспортера захоплення ОАТР1В1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування розувастатину із лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрацій розувастатину в 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 разі одночасного застосування з циклоспорином значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Одночасне застосування цих засобів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). На концентрацію циклоспорино в плазмі крові одночасний прийом з розувастатином не впливав.

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 розувастатину, виходячи із 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 з гемфіброзилом призводило до зростання AUC та $C_{\max}$ розувастатину в 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»).

Виходячи із даних спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижувальні дози (> 1 г/добу) ніацин (нікотинова кислота) збільшують ризик міопатії при одночасному застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, ймовірно за рахунок того, що вони можуть спричиняти міопатію, коли їх застосовують окремо. Одночасне застосування розувастатину у дозі 40 мг та фібратів протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам застосування розувастатину слід починати з дози 5 мг.

Езетиміб.

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

Антацидні засоби.

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

Еритроміцин.

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

Тикагрелор.

Одночасне застосування з тикагрелором може спричиняти ниркову недостатність і може впливати на ниркову екскрецію розувастатину, збільшуючи ризик його накопичення. У деяких випадках спільний прийом тикагрелору та розувастатину призводив до зниження функції нирок, підвищення рівня креатинфосфокинази (КФК) та рабдоміолізу. У разі одночасного застосування цих засобів рекомендується проводити контроль функції нирок та рівня КФК.

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.

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

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

Таблиця 2 Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

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

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
<i>Збільшення AUC розувастатину в 2 рази або більше, ніж у 2 рази</i>		
велпатасвір/воксилапревір (400 мг-100 мг-100 мг) воксилапревір (100 мг) 1 раз на добу, 15 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 7,4 раза
Циклоспорин від 75 мг до 200 мг 2 рази на добу, 6 місяців	10 мг 1 раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 раза
Даролутамід 600 мг 2 рази на добу, 5 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 5,2 раза
Регорафеніб 160 мг 1 раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Атазанавір 300 мг/ ритонавір 100 мг 1 раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Велпатасвір 100 мг 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Омбітасвір 25 мг/ паритапревір 150 мг/ ритонавір 100 мг 1 раз на добу/дасабувір 400 мг 2 рази, 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 один раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг навантажувальна доза, підтримуюча доза 75 мг протягом 24 годин	20 мг, 1 раз на добу	↑ 2 рази
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
<i>Збільшення AUC розувастатину менше ніж у 2 рази</i>		
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 один 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	Не відомо	↑ 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 один раз на добу, ↑ 1,2 раза **
	14 днів

Зниження AUC розувастатину

Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза ↓ 20%
---	------------------------------

Байкалін 50 мг 3 рази на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза ↓ 47%
--	------------------------------

* Дані, представлені як зміна в 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 ↑, відсутність змін ↔, зменшення – ↓.

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

Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби.

Антагоністи вітаміну К.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування розувастатину 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 розувастатину або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

Пероральні контрацептиви/ гормонозамісна терапія (ГЗТ).

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

Дигоксин.

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

Фузидієва кислота.

Дослідження взаємодії розувастатину і фузидієвої кислоти не проводили. Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, підвищується при одночасному застосуванні фузидієвої кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (будь то фармакодинамічний або фармакокінетичний, або і те й інше) поки невідомий. Повідомляли про рабдоміоліз (включаючи летальні випадки) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію.

У разі необхідності лікування фузидієвою кислотою застосування розувастатину слід припинити протягом усього терміну лікування фузидієвою кислотою, (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливі групи пацієнтів.

Діти.

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

Особливості застосування.

Вплив на нирки.

Протеїнурія, переважно канальцевого походження, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували вищі дози розувастатину, зокрема 40 мг, і у більшості випадків була тимчасовою або переривчастою. Протеїнурія не була передвісником гострої або прогресуючої хвороби нирок (див. розділ «Побічні реакції»). Частота повідомлень про серйозні явища з боку нирок у постмаркетингових дослідженнях вища при застосуванні дози 40 мг. У разі застосування лікарського засобу у дозі 40 мг слід регулярно перевіряти функцію нирок.

Вплив на скелетну мускулатуру.

Порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та зрідка рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які застосовували розувастатин у будь-яких дозах, особливо більше 20 мг. Поодинокі випадки рабдоміолізу відзначалися у разі прийому 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 розувастатину, у постмаркетинговий період була вищою при дозі 40 мг.

Вплив на рівень креатинінази.

Рівень креатинінази (КК) не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або за наявності можливих альтернативних причин підвищення КК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо вихідні 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 вихідне значення КК більше ніж в 5 разів перевищує ВМН, не слід починати застосування лікарського засобу.

Перед початком застосування розувастатину.

Лікарський засіб, як і решту інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю застосовувати 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 фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-

- редуктази або фібратів;
- зловживання алкоголем;
- вік > 70 років;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату у плазмі (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»);
- супутнє застосування фібратів.

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

В період застосування розувастатину.

Пацієнтів слід попросити негайно повідомляти про м'язовий біль, слабкість або судороги невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або лихоманкою. У таких пацієнтів потрібно вимірювати рівні КК. Застосування лікарського засобу 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 $\leq 5 \times$ ВМН). У разі зникнення симптомів та повернення рівня КК до норми можна поновити застосування лікарського засобу або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярно перевіряти рівні КК у асимптоматичних пацієнтів немає потреби. Дуже рідко повідомлялося про випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, в тому числі розувастатином. Клінічними проявами ІОНМ є слабкість проксимальних м'язів та підвищення плазматичного рівня КК, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

У клінічних дослідженнях не було отримано доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру у невеликій кількості пацієнтів, які приймали розувастатин та супутні препарати. Однак підвищення частоти міозиту та міопатії відзначалося у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиновою кислотою, азольними протигрибковими засобами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при одночасному застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Тому одночасне застосування розувастатину із гемфіброзилом не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні розувастатину у комбінації із фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно із потенційними ризиками, пов'язаними із застосуванням таких комбінацій. Одночасне застосування лікарського засобу у дозі 40 мг з фібратами протипоказане (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Також лікарський засіб не слід застосовувати разом із системними препаратами фузидової кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. У пацієнтів, які застосовують фузидову кислоту, лікування статинами слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Зафіксовано випадки рабдоміолізу (у тому числі з летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували одночасно фузидову кислоту і статини (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід негайно звернутися до лікаря у разі виникнення будь-яких симптомів м'язової слабкості, болю або чутливості. Лікування статинами можна знову розпочати через 7 днів після останньої дози фузидової кислоти. В окремих випадках, коли потрібна тривала системна терапія фузидовою кислотою, наприклад для лікування тяжких інфекцій, необхідність одночасного застосування розувастатину та

фузидової кислоти слід розглядати тільки індивідуально і під ретельним медичним наглядом.

Лікарський засіб 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).

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

Ризик тяжких шкірних побічних реакцій.

При застосуванні розувастатину повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та індуковану лікарськими засобами еозинофілію з системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть загрожувати життю або призвести до летального результату. Під час лікування 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 застосування лікарського засобу 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) слід негайно припинити застосування лікарського засобу і ніколи не застосовувати його в подальшому.

Вплив на печінку.

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

Рекомендується перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком лікування та через 3 місяці потому. Застосування лікарського засобу слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у плазмі крові більше ніж втричі перевищує верхню межу норми. Частота повідомлень про серйозні явища з боку печінки (переважно про підвищення рівня трансаміназ печінки) у післяреєстраційний період була більшою при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, зумовленою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, слід спочатку вилікувати основну хворобу, перш ніж починати застосування лікарського засобу.

Одночасне застосування з інгібіторами протеази.

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

Ризик інтерстиціальної хвороби легень.

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

Пацієнти різних рас.

Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання експозиції у пацієнтів азійської раси приблизно вдвічі порівняно з європейцями. Для таких пацієнтів необхідна корекція дозування лікарського засобу (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти з цукровим діабетом.

Деякі факти свідчать, що статини, підвищують рівень глюкози в плазмі крові і у деяких пацієнтів, які мають високий ризик розвитку діабету в майбутньому, можуть спричиняти гіперглікемію такого рівня, за якого необхідне належне лікування діабету. Цю загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, і тому вона не має бути підставою для припинення терапії статинами. Під час застосування лікарського засобу 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 із національними рекомендаціями.

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.

Пацієнти з непереносимістю лактози.

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

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.

Лікарський засіб протипоказаний в період вагітності та годування груддю.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати належні засоби контрацепції.

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

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

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

Дослідження впливу розувастатину на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводилися. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості розувастатину, малоімовірно, що він чинитиме вплив на таку здатність. При керуванні автотранспортом або іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення в період лікування.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Таблетки можна приймати у будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.

Перед початком застосування лікарського засобу пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої він повинен дотримуватися і протягом лікування.

Дозу розувастатину слід підбирати індивідуально залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, керуючись загальноприйнятими рекомендаціями.

Дорослі.

Лікування гіперхолестеринемії.

Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і переведених на розувастатин 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 побічних реакцій. За необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»). З огляду на те, що на фоні застосування розувастатину в дозі 40 мг побічні реакції виникають частіше, ніж при менших дозах (див. розділ «Побічні реакції»), остаточно титрувати дозу до 40 мг варто лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних порушень (зокрема у

хворих із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти мети лікування при застосуванні дози 20 мг і які перебуватимуть під регулярним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»). На початку прийому лікарського засобу у дозі 40 мг рекомендований нагляд спеціалістів.

Запобігання порушенням з боку серцево-судинної системи.

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

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.

Таблетки по 40 мг не застосовують дітям.

Особливі групи пацієнтів.

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. Лікарський засіб у дозі 40 мг протипоказаний пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок. Пацієнтам із тяжкими порушеннями ниркових функцій лікарський засіб протипоказаний у будь-яких дозах (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти із порушеннями функції печінки.

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

Пацієнти різних рас.

У пацієнтів азійської раси спостерігалася підвищена системна експозиція розувастатину (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг. Застосування лікарського засобу у дозі 40 мг таким пацієнтам протипоказане.

Пацієнти з генетичним поліморфізмом.

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

Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії.

Рекомендована початкова доза лікарського засобу для пацієнтів із факторами ризику до розвитку міопатії становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування лікарського засобу у дозі 40 мг таким пацієнтам протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти, які одночасно застосовують інші лікарські засоби.

Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (в тому числі рабдоміолізу) зростає при одночасному застосуванні розувастатину із

певними лікарськими засобами, що можуть підвищувати його концентрацію у плазмі крові внаслідок взаємодії із цими транспортними білками (наприклад циклоспорином та певними інгібіторами протеази, в тому числі комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). По можливості, слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів та, у разі необхідності, тимчасово припинити застосування лікарського засобу. Якщо одночасного застосування цих лікарських засобів із розувастатином уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик від одночасного застосування та відповідним чином відкорегувати дозу лікарського засобу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

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

Передозування.

Специфічного лікування передозування немає. У разі передозування слід здійснювати симптоматичне лікування та, за необхідності, вжити підтримувальних заходів. Потрібно контролювати функції печінки та рівні КК. Ефективність гемодіалізу малоімовірна.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що відзначаються при застосуванні розувастатину, зазвичай легкі та тимчасові. У контрольованих клінічних дослідженнях менше 4 % пацієнтів, які застосовували розувастатин, припинили участь у дослідженні через побічні реакції.

У нижченаведеній таблиці представлені побічні реакції на розувастатин за даними клінічних досліджень та великого досвіду післяреєстраційного застосування. Побічні реакції класифіковані за системами органів та частотою 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 ($< 1/10000$), невідомо (частоту неможливо оцінити за наявними даними).

З боку крові та лімфатичної системи:

рідко – тромбоцитопенія.

З боку імунної системи:

рідко – реакції гіперчутливості, в тому числі ангіоневротичний набряк.

З боку ендокринної системи:

часто – цукровий діабет¹.

З боку психіки:

невідомо – депресія.

З боку нервової системи:

часто – головний біль, запаморочення; дуже рідко – поліневропатія, втрата пам'яті; невідомо – периферична невропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні кошмари); міастенія гравіс.

З боку органів зору:

невідомо – очна міастенія.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:

невідомо – кашель, задишка.

З боку травного тракту:

часто – запор, нудота, абдомінальний біль; рідко – панкреатит; невідомо – діарея.

З боку гепатобіліарної системи:

рідко – підвищення рівня печінкових трансаміназ; дуже рідко – жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

нечасто – свербіж, висипання, кропив'янка; невідомо – синдром Стівенса-Джонсона, індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS-синдром).

З боку скелетно-м'язевої системи та сполучної тканини:

часто – міалгія; рідко – міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз, вовчако-подібний синдром, розриви м'язів; дуже рідко – артралгія; невідомо – порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами; імуніопосередкована некротична міопатія.

З боку нирок та сечовидільної системи:

дуже рідко – гематурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

дуже рідко – гінекомастія.

З боку організму в цілому та реакції у місці введення:

часто – астенія; невідомо – набряк.

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

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

Вплив на нирки.

Протеїнурія, переважно канальцевого походження, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували розувастатин. Зміни вмісту білка у сечі від нуля або слідів до значення або більше спостерігалися у < 1 % пацієнтів у деяких часових точках в ході застосування розувастатину в дозах 10 та 20 мг і приблизно у 3 % – при дозі 40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту від нуля або слідів до значення спостерігалися при дозі 20 мг. В більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень, на сьогодні не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На фоні застосування розувастатину також відзначено випадки гематурії; за даними клінічних досліджень, частота її мала.

Вплив на скелетну мускулатуру.

Ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (в 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 застосовували розувастатин, спостерігалася дозозалежне зростання рівнів КК; в більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КК підвищені (> 5 разів вище ВМН), застосування лікарського засобу слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив на печінку.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, відзначалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. На фоні застосування деяких статинів також відзначалися такі побічні реакції: розлад статевої функції та 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 розувастатину в дозі 40 мг.

Особливі групи пацієнтів.

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-тижневого клінічному дослідженні за 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.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням «користь/ризик»

лікарського засобу. Працівникам системи охорони здоров'я порібно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці.

Упаковка.

10 мг

10 таблеток у блістері, 2 блістери у картонній коробці;
10 таблеток у блістері, 3 блістери у картонній коробці;
10 таблеток у блістері, 5 блістерів у картонній коробці;
10 таблеток у блістері, 6 блістерів у картонній коробці;
10 таблеток у блістері, 9 блістерів у картонній коробці.

20 мг

10 таблеток у блістері, 2 блістери у картонній коробці;
10 таблеток у блістері, 3 блістери у картонній коробці;
10 таблеток у блістері, 5 блістерів у картонній коробці;
10 таблеток у блістері, 6 блістерів у картонній коробці;
10 таблеток у блістері, 9 блістерів у картонній коробці.

40 мг

10 таблеток у блістері, 2 блістери у картонній коробці;

10 таблеток у блістері, 3 блістери у картонній коробці;

10 таблеток у блістері, 5 блістерів у картонній коробці;

10 таблеток у блістері, 6 блістерів у картонній коробці;

10 таблеток у блістері, 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш./

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

15 Теммуз Махаллеші Джами Йолу Джаддесі №50 Гюнешлі Багджилар/Стамбул, Туреччина/

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Gunesli Bagcilar/Istanbul, Turkey.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.