

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**РОВАМЕД®**

**(ROVAMED)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* розувастатин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить розувастатину кальцію 5,21 мг еквівалентно розувастатину 5 мг або розувастатину кальцію 10,419 мг еквівалентно розувастатину 10 мг, або розувастатину кальцію 20,838 мг еквівалентно розувастатину 20 мг, або розувастатину кальцію 41,676 мг еквівалентно розувастатину 40 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, тип 101; кремнію діоксид колоїдний безводний; кросповідон, тип А; целюлоза мікрокристалічна, тип 102; лактоза, моногідрат; магнію стеарат;

плівкове покриття: Opadry II Yellow 33K12488 (HPMC 2910/гіпромелоза 6 сР; титану діоксид (Е 171); лактоза, моногідрат; триацетин; заліза оксид жовтий) (таблетки по 5 мг);

Opadry II Pink 33K94423 (HPMC 2910/гіпромелоза 6 сР; титану діоксид (Е 171); лактоза, моногідрат; триацетин; заліза оксид червоний) (таблетки по 10 мг);

Opadry II Pink 33K94423 (HPMC 2910/гіпромелоза 6 сР; титану діоксид (Е 171); лактоза, моногідрат; триацетин; заліза оксид червоний) (таблетки по 20 мг);

Opadry II Pink 33K94424 (HPMC 2910/гіпромелоза 6 сР; титану діоксид (Е 171); лактоза, моногідрат; триацетин; заліза оксид червоний) (таблетки по 40 мг).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 5 мг – жовті круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з написом «ROS» над «5» з одного боку, без написів з іншого боку;

таблетки по 10 мг – рожеві круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з написом «ROS» над «10» з одного боку, без написів з іншого боку;

таблетки по 20 мг – рожеві круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з написом «ROS» над «20» з одного боку, без написів з іншого боку;

таблетки по 40 мг - рожеві овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з написом «ROS» з одного боку і «40» з іншого боку.

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

Код АТХ С10А А07.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

*Механізм дії.* Розувастатин - це селективний та конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що визначає швидкість реакції та перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А на мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, орган-мішень для зменшення рівня 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 (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів і підвищує рівень холестерину ЛПВЩ (ХС-ЛПВЩ). Він також зменшує рівень аполіпропротеїну В (апоВ), ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, тригліцеридів ЛПДНЩ (ТГ-ЛПДНЩ) та підвищує рівень апоА-І (див. таблицю 1). Розувастатин також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та апоВ/апоА-І.

Таблиця 1

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

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

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

*Клінічна ефективність.* Ровамед® 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 діабет або пацієнти із сімейною гіперхолестеринемією.

За об'єднаними даними досліджень фази III розувастатин ефективно знижував рівень холестерину у більшості пацієнтів із гіперхолестеринемією типу IIa та IIb (середній початковий рівень ХС-ЛПНЩ становить приблизно 4,8 ммоль/л) до цільових значень, встановлених визнаним керівництвом Європейського товариства атеросклерозу (EAS; 1998); приблизно у 80 % пацієнтів, які приймали препарат у дозі 10 мг, вдалося досягти 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 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 (включаючи 8 дітей) із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. У загальній популяції рівень ХС-ЛПНЩ знизився в середньому на 22%.

У клінічних дослідженнях за участю обмеженої кількості пацієнтів спостерігався адитивний ефект розувастатину на зниження рівня тригліцеридів при застосуванні у комбінації з фенофібратом та на підвищення 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 1 раз на добу або 40 мг розувастатину, або плацебо протягом 2 років. Порівняно з плацебо розувастатин значно сповільнював прогресування максимальної ТКІМСА у 12 точках сонної артерії на -0,0145 мм/рік [95 % довірчий інтервал (ДІ) -0,0196, -0,0093;  $p < 0,0001$ ]. Зміна порівняно з вихідним рівнем становила -0,0014 мм/рік (-0,12 %/рік (статистично незначуща)) у групі розувастатину порівняно з прогресуванням 0,0131 мм/рік (1,12 %/рік ( $p < 0,0001$ )) у групі плацебо. Прямої кореляції між зменшенням ТКІМСА та зниженням ризику порушень з боку серцево-судинної системи продемонстровано не було. До дослідження METEOR були залучені пацієнти із низьким ризиком ішемічної хвороби серця, які не є представниками цільової популяції застосування лікарського засобу у дозі 40 мг. Дозу 40 мг слід призначати лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних розладів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

В інтервенційному дослідженні розувастатину з метою обґрунтування застосування статинів як засобу первинної профілактики (JUPITER) вплив розувастатину на частоту значних атеросклеротичних серцево-судинних захворювань оцінювали у 17802 чоловіків ( $\geq 50$  років) та жінок ( $\geq 60$  років).

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

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

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

У дослідженні JUPITER 6,6 % учасників групи прийому розувастатину та 6,2 % учасників групи плацебо припинили застосування досліджуваного лікарського засобу через небажані явища. Найбільш частими небажаними явищами, що призводили до припинення лікування, були міалгія (0,3 % у групі розувастатину, 0,2 % – у групі плацебо), абдомінальний біль (0,03 % у групі розувастатину, 0,02 % – у групі плацебо) та висипання (0,02 % у групі розувастатину, 0,03 % – у групі плацебо). 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 % – у групі 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 подвійно сліпому, рандомізованому, багатоцентровому, плацебо-контрольованому 12-тижневому дослідженні ( $n=176$ , 97 учасників чоловічої статі та 79 – жіночої статі) із подальшим 40-тижневим періодом ( $n=173$ , 96 учасників чоловічої статі та 77 – жіночої статі) відкритого титрування дози розувастатину пацієнти віком 10-17 років (II-IV стадії розвитку за Таннером, дівчата, у яких менструації почалися щонайменше 1 рік тому) із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією протягом 12 тижнів отримували розувастатин у дозі 5, 10 або 20 мг на добу або плацебо, після чого всі учасники щодня приймали розувастатин протягом 40 тижнів. На початку дослідження приблизно 30 % пацієнтів були віком 10-13 років та приблизно 17 %, 18 %, 40 % та 25 % із них знаходились на II, III, IV та V стадії розвитку за Таннером відповідно.

Рівень ХС-ЛПНЩ зменшився на 38,3 %, 44,6 % та 50,0 % відповідно у групах прийому розувастатину в дозі 5, 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 1 раз на добу) у 70 зі 173 пацієнтів (40,5 %) вдалося досягти цільового рівня ХС-ЛПНЩ менше 2,8 ммоль/л.

Після 52 тижнів досліджуваного лікування не було виявлено жодного впливу на ріст, масу, індекс маси тіла (ІМТ) або статеве дозрівання (див. розділ «Особливості застосування»).

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. 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 спостерігалася у вищезгаданому дослідженні у дітей та підлітків з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов'язання надавати результати досліджень розувастатину у всіх підгрупах дітей з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, первинною комбінованою (змішаною) дисліпідемією та для

профілактики порушень з боку серцево-судинної системи (див. розділ «Спосіб застосування та дози» для отримання інформації щодо застосування дітям).

#### *Фармакокінетика.*

*Всмоктування.* Максимальна концентрація розувастатину у плазмі досягається приблизно через 5 годин після перорального застосування. Абсолютна біодоступність становить приблизно 20 %.

*Розподіл.* Розувастатин значним чином захоплюється печінкою, яка є основним місцем синтезу холестерину та кліренсу ХС-ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Приблизно 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 P450. Основним задіяним ізоферментом є CYP2C9, дещо меншу роль відіграють 2C19, 3A4 та 2D6. Основними визначеними метаболітами є N-десметилловий та лактоновий метаболіти. N-десметил-метаболіт приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактоновий метаболіт вважається клінічно неактивним. На розувастатин припадає більше 90 % активності циркулюючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.

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

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

#### *Особливі популяції хворих*

*Вік та стать.* 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»).

*Раса.* Дослідження фармакокінетики виявили, що у пацієнтів монголоїдної раси (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців) медіанні значення AUC та  $C_{max}$  приблизно вдвічі вищі, ніж у європейців; у індійців медіанні значення AUC та  $C_{max}$  підвищені приблизно в 1,3 раза. Аналіз популяційної фармакокінетики не виявив клінічно значущої різниці між пацієнтами європеїдної та негроїдної рас.

*Порушення функції нирок.* У дослідженні за участі пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок змін плазмових концентрацій розувастатину або N-десметил-метаболіту у осіб зі слабкою чи помірною нирковою недостатністю відзначено не було. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) плазмозна концентрація розувастатину була у 3 рази вища, а рівень N-десметил-метаболіту - в 9 разів вищий, ніж у

здорових добровольців. Рівноважна плазмова концентрація розувастатину у пацієнтів, які перебували на гемодіалізі, була приблизно на 50 % вищою, ніж у здорових добровольців.

*Порушення функції печінки.* У дослідженні за участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції печінки ознак підвищеної експозиції розувастатину не було виявлено в осіб, стан яких оцінювався у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю. Однак у двох пацієнтів, які набрали 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.

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

*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 (тип IIa, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (тип IIb) як доповнення до дієти, коли дотримання дієти та використання інших немедикаментозних засобів (наприклад, фізичних вправ, зниження маси тіла) є недостатнім.

Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років при гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших ліпідознижувальних засобів лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або 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.***

Ровамед® протипоказаний

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

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

До факторів такого ризику належать:

- помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності на фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;
- зловживання алкоголем;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації препарату в 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 OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування препарату Ровамед® із лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрації 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 період супутнього застосування препарату Ровамед® та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»). Супутнє застосування не впливало на концентрацію циклоспорину в 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 Ровамед® та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обмірковування корекції дози препарату Ровамед®, з огляду на очікуване зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Взаємодії з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози», таблицю 2).

*Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби.* Одночасне застосування препарату Ровамед® 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, ймовірно, за рахунок того, що вони можуть спричинити міопатію, коли їх застосовують окремо. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід починати терапію з дози 5 мг.

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

*Антацидні препарати.* Одночасне застосування препарату Ровамед® із суспензією 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 застосування препарату Ровамед®. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалась.

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

Таблиця 2

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

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

Збільшення AUC розувастатину в 2 рази або більше, ніж у 2 рази		
Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміна 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
Атаназавір 300 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Велпатасвір 100 мг 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Омбітасвір 25 мг/паритапревір:150 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу/дасабувір 400 мг 2 рази на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 раза
Гразопревір 200 мг/елбасвір 50 мг 1 раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 раза
Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу, 7 днів	5 мг, одноразова доза, 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		
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
Гипранавір 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**
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ 20 %
Байкалін 50 мг 3 рази на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ 47 %

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

Збільшення позначено значком ↑, відсутність змін -, зменшення - ↓.

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

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

#### *Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби*

*Антагоністи вітаміну К.* Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування препарату Ровамед® 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 Ровамед® або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

*Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ).* Одночасне застосування препарату Ровамед® та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення плазмових рівнів крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно застосовують Ровамед® та ГЗТ, немає, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак комбінація широко застосовувалася жінкам у рамках клінічних досліджень і переносилася добре.

#### *Інші лікарські засоби.*

*Дигоксин.* За даними спеціальних досліджень клінічно значущої взаємодії з дигоксином не очікується.

*Фузидова кислота.* Дослідження взаємодії розувастатину з фузидовою кислотою не проводилися. Ризик міопатії, у т.ч. з рабдоміолізом, може бути збільшений внаслідок супутнього застосування системної фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний або фармакокінетичний, або і те й інше) дотепер не з'ясований. Повідомлялося про рабдоміоліз (зокрема деякі летальні випадки) у пацієнтів, які отримували

цю комбінацію.

Пацієнтам, у яких застосування системної фузидової кислоти вважається необхідним, застосування розувастатину слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Також див. розділ «Особливості застосування».

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

### **Особливості застосування.**

*Вплив на нирки.* Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками, яка була переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які лікувалися вищими дозами розувастатину, зокрема 40 мг, та 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 пацієнтів, які приймають препарат у дозі 40 мг, у процесі спостереження слід регулярно перевіряти функцію нирок.

*Вплив на скелетну мускулатуру.* Порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та зрідка рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які приймали розувастатин у будь-яких дозах, особливо в дозах понад 20 мг. Дуже рідко випадки рабдоміолізу відзначалися при застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Не можна виключати можливість фармакодинамічної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота повідомлень про випадки рабдоміолізу, пов'язаного зі застосуванням розувастатину, у постмаркетинговому періоді була вищою при застосуванні дози 40 мг.

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

*Перед початком лікування.* Ровамед<sup>®</sup>, як і інші інгібітори 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 сімейному анамнезі спадкових захворювань м'язів;
- наявність в анамнезі міотоксичності на тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;

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

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

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

У 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 з 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 Ровамед® у комбінації з гемфіброзилом не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні препарату Ровамед® у комбінації з фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно з потенційними ризиками, пов'язаними зі застосуванням таких комбінацій. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Лікарський засіб Ровамед® не слід застосовувати спільно зі системними лікарськими засобами фузидової кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Пацієнтам, у яких застосування системної фузидової кислоти вважається життєво необхідним, лікування статинами слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Повідомлялося про рабдоміоліз (у тому числі декілька летальних випадків) у пацієнтів, які отримували комбінацію фузидової кислоти та статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам слід порадити негайно звернутися по медичну допомогу, якщо вони відчувають будь-які симптоми м'язової слабкості, болю або хворобливої чутливості. Терапію статинами можна повторно поновити через 7 днів після застосування останньої дози фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли необхідна пролонгована системна фузидова кислота, наприклад для лікування тяжких інфекцій,

необхідність одночасного застосування Ровамеду® та фузидової кислоти повинна розглядатися тільки в кожному конкретному випадку й під ретельним медичним наглядом.

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

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

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

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

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

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

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

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

*Цукровий діабет.* Деякі факти свідчать, що статини підвищують рівень глюкози в крові та у

деяких пацієнтів, яким загрожує високий ризик розвитку діабету в майбутньому, можуть спричиняти гіперглікемію такого рівня, за якого необхідне належне лікування діабету. Цю загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, тому вона не має бути підставою для припинення терапії статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6-6,9 ммоль/л, ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup>, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно з національними керівництвами.

У дослідженні JUPITER загальна частота цукрового діабету становила 2,8 % у розувастатину та 2,3 % у плацебо, переважно у пацієнтів з глюкозою натще 5,6-5,9 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 ВМН 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 Ровамед® протипоказаний у період вагітності та годування груддю.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати належні засоби контрацепції.

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

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

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

Дослідження впливу розувастатину на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами не проводилися. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості препарату, малоймовірно, що розувастатин впливатиме на таку здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення в період лікування.

***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 керівництв.

Препарат Ровамед® можна приймати у будь-який час дня, незалежно від вживання їжі.

*Лікування гіперхолестеринемії.* Рекомендована початкова доза становить 5 мг або 10 мг перорально 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і для переведених на препарат з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. При виборі початкової дози слід враховувати рівень холестерину у кожного окремого пацієнта та ризик серцево-судинних порушень у майбутньому, а також ймовірність розвитку побічних реакцій. За необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»). З огляду на те, що на тлі застосування препарату в дозі 40 мг побічні реакції виникають частіше, ніж при застосуванні менших доз (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 препарату у дозі 40 мг рекомендований нагляд спеціалістів.

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

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

*Пацієнти з нирковою недостатністю.* Пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна. Рекомендована початкова доза для пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв) становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок. Застосування препарату Ровамед® пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок протипоказане у будь-яких дозах (див. розділи «Фармакокінетика» та «Протипоказання»).

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

*Расова належність.* У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалась підвищена системна експозиція препарату (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Рекомендована початкова доза для пацієнтів азійського походження становить 5 мг; доза 40 мг таким пацієнтам протипоказана.

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

препарату Ровамед®.

*Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії.* Рекомендована початкова доза для пацієнтів із ризиком розвитку міопатії становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»).

Доза 40 мг протипоказана 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 розувастатину з певними лікарськими засобами, що можуть підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі крові внаслідок взаємодії з цими транспортними білками (наприклад, із циклоспорином та певними інгібіторами протеази, у тому числі з комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»). По можливості, слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів та у разі необхідності тимчасово перервати терапію препаратом Ровамед®. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із Ровамедом® уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкоригувати дозу препарату Ровамед® (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Діти.*

Застосування препарату дітям має проводити лише спеціаліст.

Діти та підлітки віком від 6 до 17 років (стадія Таннера ʼII-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 діету, 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.

#### Діти віком до 6 років

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

#### ***Передозування.***

Специфічного лікування передозування немає. У разі передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та у разі необхідності вжити підтримуючих заходів. Потрібно контролювати функції печінки та рівень КК. Ефективність гемодіалізу малоімовірна.

#### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції, що відзначаються при застосуванні розувастатину, зазвичай легкі та тимчасові. У контрольованих клінічних дослідженнях зафіксовано менше 4 % пацієнтів, які застосовували розувастатин, вийшли із дослідження через побічні реакції.

Нижче представлений профіль побічних реакцій на розувастатин за даними клінічних досліджень та великого досвіду післяреєстраційного застосування. Побічні реакції класифіковані за частотою та системно-органими класами (СОК). За частотою побічні реакції розподілені таким чином: часті (>1/100, <1/10); нечасті (>1/1000, <1/100); рідкі (>1/10000, <1/1000); дуже рідкі (<1/10000); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

*З боку крові та лімфатичної системи:* рідкі - тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* рідкі - реакції підвищеної чутливості, в тому числі ангіоневротичний набряк.

*Ендокринні розлади:* часті - цукровий діабет<sup>1</sup>.

*Психічні розлади:* частота невідома - депресія.

*З боку нервової системи:* часті - головний біль, запаморочення; дуже рідкі - поліневропатія, втрата пам'яті; частота невідома - периферична невропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні жахи), міастенія гравіс.

*З боку органів зору:* частота невідома - очна міастенія.

*З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:* частота невідома – кашель, задишка.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часті – запор, нудота, абдомінальний біль; рідкі – панкреатит; частота невідома – діарея.

*З боку гепатобіліарної системи:* рідкі – підвищення рівня печінкових трансаміназ; дуже рідкі – жовтяниця, гепатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* нечасті – свербіж, висипання, кропив'янка; частота невідома – синдром Стівенса-Джонсона.

*З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини:* часті – міалгія; рідкі – міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз, вовчакоподібний синдром, розрив м'язів; дуже рідкі – артралгія; частота невідома – ІОНМ.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* дуже рідкі – гематурія.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* дуже рідкі – гінекомастія.

*Загальні розлади:* часті – астенія; частота невідома – набряк.

<sup>1</sup>Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози крові натще  $\geq 5,6$  ммоль/л, ІМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищення рівня тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

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

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

На тлі застосування розувастатину зафіксовано 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 або без неї, були відзначені при застосуванні будь-яких доз розувастатину, особливо при дозах  $>20$  мг.

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

*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 спостерігалася підвищення рівня HbA1c.

На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі побічні реакції, як розлад статевої функції; окремі випадки інтерстиціальної хвороби легень, особливо при тривалому застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 або 6, або 9 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

1. Медокемі Лімітед/Medochemie Limited.
2. Медокемі Лімітед/Medochemie Limited.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

1. Константинуполес 1-10, Лімасол, 3011, Кіпр/Konstantinoupoleos 1-10, Limassol, 3011, Cyprus.
2. Ажиос Атанассіос Індустріальна Зона, Міхаїл Іраклеус 2, Ажиос Атанассіос, Лімасол, 4101, Кіпр/Agios Athanassios Industrial Area, Michail Irakleous 2, Agios Athanassios, Limassol, 4101,

Cyprus.