ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Роксера®

(Roxera®)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг або 10 мг, або 15 мг, або 20 мг, або 30 мг, або 40 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

плівкова оболонка: метакрилатний сополімер, макрогол 6000, титану діоксид (Е 171), лактози моногідрат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

5 мг: білого кольору круглі, дещо двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями та з гравіруванням «5» з одного боку;

10 мг: білого кольору круглі, дещо двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями та з гравіруванням «10» з одного боку;

15 мг: білого кольору круглі, дещо двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями та з гравіруванням «15» з одного боку;

20 мг: білого кольору круглі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеним краєм;

30 мг: білого кольору двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки у формі капсули з насічкою з обох боків;

40 мг: білого кольору двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки у формі капсули.

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

Код АТХ С10А А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Розувастатин − це селективний та конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що визначає швидкість реакції та перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А на мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, орган-мішень для зменшення рівнів холестерину.

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

Фармакодинамічна дія

Роксера® знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів і підвищує рівні холестерину ЛПВЩ. Він також зменшує рівні апоВ, ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень апоА-І (таблиця 1). Роксера® 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 IIa та IIb

(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 лікарського засобу, 90% максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект зазвичай досягається через 4 тижні та триває надалі.

Клінічна ефективність та безпека

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

За об’єднаними даними досліджень фази III Роксера® ефективно знижував рівні холестерину у більшості пацієнтів із гіперхолестеринемією типу IIa та IIb (середній початковий рівень ХС-ЛПНЩ приблизно 4,8 ммоль/л) до цільових значень, встановлених визнаним керівництвом Європейського товариства атеросклерозу (EAS; 1998); приблизно у 80% пацієнтів, які приймали препарат у дозі 10 мг, вдалося досягти нормативних цільових рівнів ХС-ЛПНЩ за EAS (<3 ммоль/л).

У великому дослідженні 435 пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією приймали Роксера® 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 лікарського засобу Роксера® 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 лікарського засобу Роксера® на зниження рівня тригліцеридів при застосуванні у комбінації з фенофібратом та на підвищення рівнів ХС-ЛПВЩ при застосуванні у комбінації з ніацином (див. розділ «Особливості застосування»).

У багатоцентровому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні (METEOR) 984 пацієнти віком 45–70 років із низьким ризиком ішемічної хвороби серця (визначеним як ризик за Фрамінгемською шкалою <10% протягом 10 років), середнім значенням ХС-ЛПНЩ 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), але із субклінічним атеросклерозом (визначеним за збільшенням товщини комплексу інтима-медія сонної артерії (ТКІМСА)) були рандомізовані до двох груп та приймали один раз на добу або 40 мг розувастатину, або плацебо протягом 2 років. Порівняно 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 є представниками цільової популяції застосування лікарського засобу Роксера® 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 обгрунтування 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 один 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.

У post-hoc аналізі даних підгрупи пацієнтів високого ризику із вихідним значенням >20% за Фрамінгемською шкалою (1558 учасників) спостерігалося 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 випадків на 1000 пацієнто-років. Показник загальної смертності лишався незміненим у цій групі високого ризику (p=0,193). У post-hoc аналізі даних підгрупи високого ризику (9302 учасники загалом) із вихідним значенням ≥5% за шкалою SCORE (екстрапольовано з метою включення даних учасників віком понад 65 років) спостерігалося 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 незміненим (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% − плацебо), абдомінальний біль (0,03% у групі розувастатину, 0,02% − плацебо) та висип (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).

Діти

У подвійно сліпому, рандомізованому, багатоцентровому, плацебо-контрольованому 12-тижневому дослідженні (n=176, 97 учасників чоловічої та 79 − жіночої статі) із подальшим 40-тижневим періодом (n=173, 96 учасників чоловічої та 77 − жіночої статі) відкритого титрування дози розувастатину пацієнти віком 10–17 років (II–IV стадії розвитку за Таннером, дівчата, у яких менструації почалися щонайменше 1 рік тому) із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією протягом 12 тижнів отримували розувастатин у дозі 5, 10 або 20 мг/добу або плацебо, після чого всі учасники щодня приймали розувастатин протягом 40 тижнів. На початку дослідження приблизно 30% пацієнтів були віком 10–13 років та приблизно 17%, 18%, 40% та 25% із них 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 з 173 пацієнтів (40,5%) вдалося досягти цільового рівня ХС-ЛПНЩ менше 2,8 ммоль/л.

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

Розувастатин також вивчали у 2-річному відкритому дослідженні із цільовою титрацією дози у 198 дітей з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією у віці від 6 до 17 років (88

учасників чоловічої статі та 110 – жіночої статі, стадія розвитку за Таннером <II-V). Початкова доза для всіх пацієнтів становила 5 мг розувастатину один раз на добу. Пацієнтам віком від 6 до 9 років (n = 64) дозу титрували до максимальної дози 10 мг один раз на добу, а пацієнтам віком від 10 до 17 років (n = 134) – до максимальної дози 20 мг один раз на добу.

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

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

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

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

Статистично значуще (p = 0,005) зниження рівня ХС-ЛПНЩ (22,3 %; 85,4 мг/дл, або 2,2 ммоль/л) спостерігали через 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг у порівнянні з плацебо. Спостерігалося 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 спостерігалося 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 зберігалося протягом 12 тижнів безперервної терапії. У одного пацієнта спостерігалося 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 зберігалося 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 спостерігалося 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.

Абсорбція

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

Розподіл

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

Метаболізм

Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із застосуванням гепатоцитів людини вказують на те, що розувастатин піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450 і цей метаболізм не є клінічно важливим. CYP2C9 був основним ізоферментом, що брав участь у метаболізмі, з 2C19, 3A4 та 2D6, що були залучені меншою мірою. Основними визначеними метаболітами є метаболіти N-дезметилу та лактону. Метаболіт N-дезметил є приблизно на 50 % менш активним, ніж розувастатин, форма лактону вважається клінічно неактивною. Розувастатин має більше 90 % інгібіторної активності відносно ГМГ-КоА-редуктази, що циркулює у загальному кровообігу.

Виведення

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з фекаліями (складається з абсорбованої та неабсорбованої активної речовини), а залишок виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться у незміненому вигляді із сечею. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 19 годин. Період напіввиведення не збільшується при високому дозуванні. Геометрично середній кліренс з плазми крові становить приблизно 50 літрів/годину (коефіцієнт варіації 21,7 %). Як і з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, захоплення печінкою розувастатину залучає мембранний транспортер ОАТР-С. Цей транспортер є важливим для виведення розувастатину з печінки.

Лінійність

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно до збільшення дози. Немає жодної зміни за фармакокінетичними параметрами після багаторазового щоденного застосування.

Групи пацієнтів

Вік та стать

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

Раса

Фармакокінетичні дослідження демонструють підвищення приблизно в 2 рази AUC та C_{max} розувастатину у пацієнтів – представників народів Азії (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців), порівняно з пацієнтами європеоїдної раси; в індусів спостерігається збільшення приблизно в 1,3 раза середніх значень AUC та C_{max}. Фармакокінетичний аналіз групи пацієнтів не виявив жодної клінічно значущої різниці у фармакокінетиці між представниками європеоїдної та негроїдної раси.

Ниркова недостатність

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

Печінкова недостатність

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

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 c.521CC та ABCG2 c.421AA експозиція розувастатину (AUC) підвищена порівняно із генотипами SLCO1B1 c.521TT або ABCG2 c.421CC. Спеціальне генотипування в клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам із таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу лікарського засобу Роксера®.

Діти

Два дослідження фармакокінетики розувастатину (у вигляді таблеток) у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 10 до 17 років або від 6 до 17 років (загалом 214 пацієнтів) показали, що експозиція препарату в дітей нижча або подібна до експозиції у дорослих пацієнтів. Експозиція розувастатину була передбачуваною відповідно до дози та тривалості прийому протягом більш ніж 2 роки спостережень.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії

Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років із первинною гіперхолестеринемією (типу IIa, у тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (типу IIb) як доповнення до дієти, коли дотримання дієти та застосування інших немедикаментозних засобів (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) є недостатнім.

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

Профілактика серцево-судинних порушень

Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення, як доповнення до корекції інших факторів ризику.

Протипоказання.

Дози 5 мг, 10 мг, 15 мг та 20 мг протипоказані:

- пацієнтам з підвищеною чутливістю до розувастатину або до будь-якого неактивного інгредієнта;

- пацієнтам із захворюванням печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази в сироватці більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми;

- пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);

- пацієнтам з міопатією;

- пацієнтам, які супутньо приймають циклоспорин;

- пацієнтам, які супутньо приймають софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

- пацієнтам з уже існуючими факторами для міотоксичних ускладнень;

- у період вагітності або годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції;

- дітям віком до 6 років.

Дози 30 мг та 40 мг протипоказані:

- пацієнтам із підвищеною чутливістю до розувастатину або до будь-якого неактивного інгредієнта;

- пацієнтам з активною хворобою печінки, включаючи незрозуміле, стійке підвищення

рівня трансаміназ у сироватці крові та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці крові більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми;

- пацієнтам, які супутньо приймають циклоспорин;

- у період вагітності або годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції;

- дітям;

- пацієнтам з міопатією або вже існуючими факторами для міопатії/рабдоміолізу; такі фактори включають: помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; наявність в особистому або сімейному анамнезі вроджених порушень з боку м'язів; наявність в анамнезі токсичності з боку м'язів, спричиненої іншим інгібітором ГМГ-КоА-редуктази або фібратом; алкогольну залежність; ситуації, коли може бути збільшення рівнів у плазмі крові (наприклад тяжка печінкова недостатність); азітське походження; супутнє застосування фібратів; вік понад 70 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Розувастатин є субстратом для певних транспортних білків, включаючи OATP1B1, що забезпечує печінковий транспорт, та ефлюксного переносника BCRP. Одночасне введення Роксери® з лікарськими засобами – інгібіторами цих транспортних білків може спричинити підвищення концентрації розувастину у плазмі крові та збільшення ризику міопатії.

Коли необхідно застосовувати Роксеру® разом з іншими лікарськими засобами, що підвищують експозицію розувастатину, дози Роксери® слід коригувати. Слід розпочинати з дози 5 мг один раз на добу, якщо очікується зростання експозиції (AUC) приблизно в 2 рази або більше. Максимальна добова доза Роксери® має бути скоригована таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала концентрацію, що відзначається тоді, коли прийом добової дози 40 мг Роксери® відбувається у разі відсутності взаємодії лікарськими засобами. Наприклад, доза 5 мг Роксери® при одночасному застосуванні з циклоспорином (збільшення експозиції у 7,1 раза), доза 10 мг Роксери® при одночасному застосуванні з комбінацією ритонавір/атаназавір (збільшення у 3,1 раза), та доза 20 мг Роксери® при одночасному застосуванні з гемфіброзилом (збільшення у 1,9 раза).

Антациди

Одночасне введення розувастатину із суспензією антациду, що містить алюмінію та магнію гідроксид, призводить до зменшення концентрації розувастатину у плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект зменшувався, коли антацид приймали через 2 години після розувастатину. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалась.

Фенофібрати, похідні фіброєвої кислоти

Хоча не спостерігалося ніякої фармакокінетичної взаємодії між розувастатином та фенофібратом, може мати місце фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат та інші фіброєві кислоти, включаючи нікотинову кислоту, можуть підвищувати ризик міопатії при одночасному введенні з інгібіторами ГМГ-КоА редуктази.

Циклоспорин

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

Супутнє застосування не впливало на концентрації циклоспорину у плазмі крові.

Антагоністи вітаміну К

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, початок лікування Роксерою® або поступове підвищення її дози у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К (наприклад варфарин або інші кумаринові антикоагулянти), може призвести до підвищення Міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Після відміни Роксери® або зменшення дози МНС може зменшитися. У таких випадках бажано відповідним чином контролювати МНС. У пацієнтів, які застосовують антагоністи вітаміну К, рекомендовано контролювати МНС як на початку лікування Роксерою®, так і після припинення або при подальшій зміні її дозування.

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

Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні препарати

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

Виходячи з даних спеціальних досліджень взаємодії, значної фармакокінетичної взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ніацин (нікотинова кислота) у гіполіпідемічних дозах (> або рівні 1 г/добу) підвищують ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА редуктази, можливо тому, що вони здатні призводити до міопатії і при застосуванні окремо. Доза Роксери® 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів.

Лікування Роксерою® у таких випадках слід також розпочинати з дози 5 мг.

Езетиміб

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

Еритроміцин

Одночасне застосування Роксери® та еритроміцину знижувало $AUC_{(0-t)}$ розувастатину на 20 %, а C_{max} — на 30 %. Така взаємодія може бути спричинена підвищенням перистальтики кишечнику внаслідок дії еритроміцину.

Ферменти цитохрому Р450

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому Р450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого Р450, не очікується. Не спостерігалося клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Таблиця 2

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

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

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

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (400 мг-100 мг-100 мг) воксилапревір (100 мг) один раз на добу протягом 15 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 7,4 раза
Циклоспорин від 75 мг двічі на добу до 200 мг двічі на добу, 6 місяців	10 мг один раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 раза
Даролутамід 600 мг двічі на добу, 5 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 5,2 раза
Регорафеніб 160 мг один раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Велпатасвір 100 мг один раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Омбітасвір 25 мг/паритапревір 150 мг/ ритонавір 100 мг один раз на добу/ дасабувір 400 мг двічі на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 раза
Терифлуномід	Дані відсутні	↑ 2,5 раза
Гразопревір 200 мг/елбасвір 50 мг один раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 раза
Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг один раз на добу, 7 днів	5 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Капматиніб 400 мг двічі на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг, потім 75 мг через 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ 2 рази
Фостаматиніб 100 мг двічні на день	20 мг, одноразова доза	↑ 2,0 рази
Фебуксостат 120 мг один раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза

Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Збільшення AUC розувастатину менше ніж у 2 рази		
Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Елтромбопак 75 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раза
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раза
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг двічі на добу	Дані відсутні	↑ 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза **
Езетиміб 10 мг один раз на добу, 14 днів	10 мг один раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раза **
Зниження AUC розувастатину		
Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Еритроміцин 500 мг чотири рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ 20%
Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ 47%

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

Збільшення позначено значком ↑, відсутність змін ↔, зменшення – ↓ .

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

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

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування Роксери® та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 %, відповідно. Підвищення плазмових рівнів слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Немає даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно приймають Роксеру® та ГЗТ, тому можливість взаємодії виключати не можна. Однак таку комбінацію широко застосовували жінкам у клінічних дослідженнях, та вона переносилась добре.

Інші лікарські засоби

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

У клінічних дослідженнях Роксеру® супутньо застосовували з антигіпертензивними, антидіабетичними засобами і гормонозамісною терапією. Ці дослідження не показали жодних доказів клінічно значущих небажаних взаємодій.

Фузидова кислота

Дослідження взаємодії розувастатину з фузидовою кислотою не проводилися. Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, може підвищуватися за рахунок супутнього системного застосування фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний або фармакокінетичний), поки невідомий. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи летальні наслідки) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію.
Якщо системне лікування фузидовою кислотою є необхідним, то застосування розувастатину має бути припинено протягом усього періоду лікування фузидовою кислотою.

Лопінавір/ритонавір

У фармакологічному дослідженні супутнє застосування Роксери® та комбінованого препарату, що містив два інгібітори протеази (лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг), у здорових добровольців асоціювалося з приблизно дворазовим та п’ятиразовим збільшенням показників рівноважного $AUC_{(0-24)}$ та Смах для розувастатину відповідно. Взаємодію між Роксерою® та іншими інгібіторами протеази не вивчали.

Тікагрелор

Тикагрелор може впливати на ниркову екскрецію розувастатину, збільшуючи ризик його накопичення. Хоча точний механізм невідомий, у деяких випадках одночасне застосування тикагрелору та розувастатину призводило до зниження функції нирок, підвищення рівня креатинфосфокінази та рабдоміолізу.

Діти

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

Особливості застосування.

Вплив на нирки

У пацієнтів, які застосовували Роксеру® у високих дозах, особливо 40 мг, відзначалося випадки протеїнурії (визначеної за «тестом смужки»), переважно канальцевої за походженням та у більшості випадків тимчасової або нетривалої. Протеїнурія не свідчила про гостре або прогресуюче захворювання нирок. Небажані явища з боку нирок у постмаркетинговий період відзначали частіше при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають препарат у дозі 30 або 40 мг, функцію нирок слід перевіряти регулярно.

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія, та рідко – рабдоміоліз спостерігалися у пацієнтів при застосуванні усіх доз Роксери®, а особливо при дозах більше 20 мг. При застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА редуктази дуже рідко повідомлялось про випадки розвитку рабдоміолізу. Не можна виключати можливості фармакодинамічної взаємодії, а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, випадки рабдоміолізу, пов'язані із застосуванням Роксери®, у постмаркетинговий період траплялися частіше при дозі 40 мг. Є повідомлення про рідкісні випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії, що клінічно проявляються стійкою проксизмальною м'язовою слабкістю і підвищенням рівня сироваткової креатинкінази, під час лікування або після припинення лікування статинами, включаючи розувастатин. У такому разі можуть бути необхідними додаткові нейром'язові і серологічні дослідження, лікування імуносупресивними препаратами.

Повідомлялося, що у деяких випадках статини викликають або загострюють попередньо наявну міастенію гравіс або очну міастенію (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів застосування лікарського засобу Роксера® слід припинити. Повідомлялося про рецидиви при першому або повторному застосуванні того самого або іншого статину.

Визначення рівня креатинфосфокінази

Рівні креатинфосфокінази не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або при наявності можливих альтернативних причин підвищення креатин-фосфокінази, що можуть заважати інтерпретації результатів. Якщо початкові рівні креатин-фосфокінази значно підвищені (>5х верхньої межі норми), протягом 5-7 днів необхідно зробити додатковий підтверджуючий аналіз. Якщо результат повторного аналізу підтверджує початковий рівень >5 х верхньої межі норми, розпочинати лікування не слід.

Перед лікуванням

Роксеру®, як і решту інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать:

· порушення функції нирок;

· гіпотиреоз;

· наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;

· наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА редуктази або фібратами;

· зловживання алкоголем;

· вік >70 років;

· ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату у плазмі крові;

· одночасне застосування фібратів.

У таких пацієнтів потрібно порівняти ризик та можливу користь при застосуванні препарату; також рекомендований клінічний моніторинг. Не слід розпочинати лікування у випадку значно підвищених початкових рівнів КФК (>5 х ВМН).

У період лікування

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про нез'ясовний м'язовий біль, м'язову слабкість або судоми, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або підвищенням температури. У таких пацієнтів слід визначити рівні КФК. Слід припинити

лікування, якщо рівні КФК значно підвищені (>5хВМН) або якщо м'язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівні КФК ≤ 5 х ВМН). Якщо симптоми минають та рівень КФК повертається до норми, Роксеру® або альтернативний інгібітор ГМГ-КоА можна спробувати застосувати знову, але у мінімальних дозах та під ретельним наглядом. Регулярний контроль рівня КФК у пацієнтів без вищевказаних симптомів непотрібний.

У клінічних дослідженнях у невеликої кількості пацієнтів, які застосовували Роксеру® та супутні препарати, посиленого впливу на скелетну мускулатуру не відзначалось. Однак підвищена частота випадків міозиту та міопатії спостерігалась у пацієнтів, які застосовують інші інгібітори ГМГ-КоА редуктази із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиновою кислотою, азольними протигрибковими засобами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні із деякими інгібіторами ГМГ-КоА редуктази, тому Роксеру® не рекомендовано застосовувати у комбінації із гемфіброзилом. Сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні Роксери® із фібратами або ніацином потрібно порівняти із потенційними ризиками при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування Роксери® в дозі 30 або 40 мг та фібратів протипоказано.

Роксеру® не слід суміщати разом із системним застосування фузидової кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Для пацієнтів, для яких використання системної фузидової кислоти вважається необхідним, лікування статинами необхідно припинити протягом усього періоду лікування фузидовою кислотою. Були повідомлення про випадки рабдоміолізу (включаючи летальні наслідки) у пацієнтів, які отримували фузидову кислоту і статини в комбінації. Пацієнт повинен негайно звернутися до лікаря, якщо він відчуває симптоми, такі як м'язова слабкість, біль або в’ялість.
Терапія статинами може бути повторно проведена через 7 днів після останньої дози фузидової кислоти.
У виняткових випадках, коли необхідне тривале системне застосування фузидової кислоти, наприклад, для лікування важких інфекцій, необхідність одночасного призначення Роксери® і фузидової кислоти слід розглядати тільки в кожному конкретному випадку і під ретельним медичним наглядом.

Роксеру® слід з обережністю застосовувати пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії, таких як ниркова недостатність, літній вік, гіпотиреоз, або у ситуаціях, коли може збільшитися концентрація препарату у плазмі крові.

Роксеру® не слід застосовувати для пацієнтів із гострими, серйозними станами, що сприяють розвитку міопатії або підвищують ризик розвитку ниркової недостатності на тлі рабдоміолізу (такими як сепсис, гіпотензія, обширне хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні або електролітні порушення; неконтрольовані судоми).

Вплив на печінку

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

Функцію печінки рекомендовано перевірити перед початком застосування препарату та через 3 місяці лікування. Якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більше ніж утричі перевищує верхню межу норми, застосування Роксери® слід припинити. Про серйозні порушення функції печінки (переважно підвищення рівня печінкових трансаміназ) у постмаркетинговий період повідомлялось частіше при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, спричиненою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, спершу слід провести лікування основного захворювання, а потім починати застосування Роксери®.

У післяреєстраційному періоді зрідка повідомлялося про летальні або нелетальні випадки печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали статини, в тому числі розувастатин. Якщо на тлі лікування препаратом Роксера® розвивається серйозне ураження печінки з клінічною симптоматикою та/або гіпербілірубінемією чи жовтяницею, негайно слід припинити прийом препарату. Якщо інші причини не виявлено, не слід поновлювати лікування препаратом Роксера®.

Раса

У дослідженнях фармакокінетики спостерігалося зростання системної експозиції у пацієнтів монголоїдної раси порівняно з європейцями.

Для таких пацієнтів необхідна корекція дозування препарату Роксера® (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»). Для пацієнтів монголоїдної раси початкова доза Роксери® повинна бути 5 мг. Підвищена концентрація розувастатину у плазмі крові була помічена в азійських пацієнтів (див. розділ «Фармакокінетика»). Слід взяти до уваги збільшену системну експозицію при лікуванні пацієнтів монголоїдної раси, у яких гіперхолестеринемія не контролюється адекватно дозами до 20 мг.

Інгібітори протеази

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

Непереносимість лактози

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

Інтерстиціальне захворювання легень

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

Цукровий діабет

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

не має бути підставою для припинення терапії статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6-6,0 ммоль/л, ІМТ >30 кг/м^2, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно з національними настановами.

У дослідженнях зареєстрована загальна частота цукрового діабету становила 2,8 % у групі прийому розувастатину та 2,3 % − у групі плацебо, переважно у пацієнтів з рівнем глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, при застосуванні розувастатину спостерігалося зростання HbA1c та рівнів глюкози у сироватці крові. У деяких випадках ці показники можуть перевищувати граничне значення для діагностики цукрового діабету, насамперед у пацієнтів з високим ризиком розвитку діабету.

У клінічних дослідженнях було показано, що Роксера® як монотерапія не спричиняє зниження базової концентрації кортизолу плазми крові і не впливає на резерв надниркових залоз. Необхідна обережність у разі одночасного застосування препарату Роксера® та інших лікарських засобів, здатних знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, наприклад кетоконазолу, спіронолактону та циметидину.

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосуванні розувастатину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона (ССД) та лікарську реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або летальними. Під час призначення пацієнтам слід повідомити про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно спостерігати. Якщо з’являються ознаки та симптоми, що свідчать про цю реакцію, слід негайно припинити застосування Роксери та розглянути альтернативне лікування.

Якщо у пацієнта виникла така серйозна реакція, як ССД або DRESS під час застосування Роксери, не можна поновлювати лікування пацієнта цим препаратом.

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.

Безпеку застосування Роксери® у період вагітності або годування груддю не вивчали.

Роксера® протипоказана у період вагітності або годування груддю.

Жінкам репродуктивного віку під час прийому Роксери® слід застосовувати відповідні засоби контрацепції.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину суттєво важливі для розвитку плода, потенційний ризик інгібування ГМГ-КоА редуктази перевищує можливу користь від застосування препарату у період вагітності. Якщо пацієнтка вагітніє у період застосування препарату, лікування слід негайно припинити.

Існують обмежені дані з опублікованих звітів, які свідчать про потрапляння розувастатину у грудне молоко людини. Розувастатин потрапляє у молоко щурів. Через механізм дії розувастатину існує потенційний ризик побічних реакцій у немовлят. Розувастатин протипоказаний у період лактації.

Фертильність

Немає даних про вплив розувастатину на фертильність.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої слід дотримуватись і протягом лікування. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі узгоджені рекомендації.

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

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

Лікування гіперхолестеринемії

Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг, перорально 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і для пацієнтів, які до цього застосовували інші інгібітори ГМГ-КоА редуктази. Підбираючи початкову дозу, слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнтів та майбутній серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій (див. далі). За необхідності через 4 тижні дозу можна збільшити до наступної. Оскільки у випадку застосування дози 40 мг побічні реакції виникають частіше, ніж при менших дозах, титрувати дозу до 30 мг або до 40 мг слід лише для пацієнтів із тяжкою гіперхолестеринемією та високим серцево-судинним ризиком (зокрема в осіб із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти бажаного результату за дози 20 мг і які повинні перебувати під регулярним наглядом. На початку застосування дози 30 мг або 40 мг рекомендовано спостереження спеціаліста.

Профілактика серцево-судинних порушень

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

Застосування пацієнтам літнього віку

Рекомендована початкова доза для пацієнтів у віці понад 70 років становить 5 мг. Інша корекція дози залежно від віку непотрібна.

Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок

Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози. Рекомендована початкова доза для пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв.) становить 5 мг. Доза 30 мг та 40 мг протипоказана пацієнтам з порушенням функції нирок помірної тяжкості. Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок застосування Роксери® протипоказано у будь-яких дозах.

Дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки

Не спостерігалось зростання системної експозиції розувастатину у пацієнтів з 7 балами за шкалою Чайлд-П'ю. Проте, посилення системної експозиції було відзначено у пацієнтів, стан яких оцінювався у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю. Таким пацієнтам слід проводити оцінку функції нирок. Досвід застосування препарату у пацієнтів з показником 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю відсутній. Роксера® протипоказана пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки спостерігалося підвищення експозиції розувастатину, тому їм застосовувати Роксеру® у дозі вище 10 мг слід з обережністю.

Раса

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція препарату. Рекомендована початкова доза для пацієнтів азіатського походження становить 5 мг. Застосування дози 40 мг таким пацієнтам протипоказане. Максимально добова доза становить 20 мг.

Дозування для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії

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

Доза 40 мг протипоказана деяким з таких пацієнтів. Максимально добова доза становить 20 мг.

Генетичний поліморфізм

Генотипи SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC та ABCG2 (BCRP) c.421AA, порівняно з генотипами SLCO1B1 c.521TT та ABCG2 c.421CC, асоційовані з підвищенням експозиції (AUC) розувастатину. Для пацієнтів з генотипами c.521CC або c.421AA максимальна рекомендована добова доза Роксери® становить 20 мг.

Розувастатин є субстратом для різних транспортних білків (наприклад, OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (включаючи рабдоміоліз) підвищується при одночасному прийомі Роксери®

разом з певними лікарськими засобами, здатними підвищувати концентрації розувастатину у плазмі крові через взаємодію з цими транспортними білками (наприклад, циклоспорин та деякі інгібітори протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атаназавіром, лопінавіром та/або типранавіром). При можливості необхідно розглянути альтернативне лікування і, якщо необхідно, тимчасово припинити лікування Роксерою®. У ситуаціях, коли одночасного введення цих лікарських засобів разом із Роксерою® уникнути неможливо, треба зважувати всі переваги та ризики супутнього лікування та ретельно підбирати дозу Роксери®.

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.

Діти віком до 6 років

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

Передозування.

Специфічного лікування у випадку передозування немає. Лікування симптоматичне. У разі необхідності вживати підтримуючих заходів. Слід перевірити рівні КФК та провести тест на функціональність печінки. Малоймовірна користь від проведення гемодіалізу.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери®, зазвичай слабкі та транзиторні.

З боку імунної системи

Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк.

З боку ендокринної системи

Цукровий діабет[1,2].

З боку нервової системи

Головний біль, запаморочення.

З боку системи травлення

Запор, нудота, біль у животі, панкреатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Свербіж, висип та кропив'янка, лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

З боку скелетно-м'язової системи сполучної тканини та кісток

Міалгія, міопатія (у тому числі міозит) та рабдоміоліз.

Загальний стан

Астенія.

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

[1]Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози крові натще ≥ 5,6 ммоль/л, індекс маси тіла >30 кг/м^2, підвищення рівня тригліцеридів, гіпертензія в анамнезі).

[2]Згідно з результатами дослідження JUPITER (загальна частота повідомлень при застосуванні розувастатину – 2,8 %; плацебо – 2,3 %) насамперед у пацієнтів, які вже мають високий ризик розвитку цукрового діабету.

Вплив на нирки

У пацієнтів, які застосовували Роксеру®, спостерігались випадки протеїнурії, переважно канальцевого походження (визначеної за «тестом смужки»). Зміни вмісту білка у сечі від відсутності чи слідів до або більше зареєстровані через деякий час в <1 % пацієнтів, які приймали препарат у дозі 10 мг та 20 мг, та приблизно у 3 % пацієнтів при застосуванні дози 40 мг. Незначне збільшення частоти випадків підвищення білка у сечі від відсутності або слідів до спостерігалося при застосуванні дози 20 мг. У більшості випадків вираженість протеїнурії зменшувалась або зникала спонтанно при продовженні застосування препарату. Перегляд даних клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень на даний час не виявив причинного зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

Гематурія спостерігалась у пацієнтів, які застосовували Роксеру® і дані клінічних досліджень свідчать про її низьку частоту.

Вплив на скелетну мускулатуру

Зміни з боку скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (в тому числі міозит), та рідко – рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю або без неї спостерігалися при застосуванні будь-яких доз Роксери®, а особливо при застосуванні доз >20 мг. Про рідкісні випадки рабдоміолізу, що інколи були асоційовані з нирковою недостатністю, було повідомлено при застосуванні розувастатину, а також інших статинів.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалося дозозалежне зростання рівнів креатинфосфокінази (КФК); у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КФК підвищені (>5 х верхньої межі норми (ВМН)), лікування слід припинити.

Вплив на печінку

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

Вплив на лабораторні показники

Як і у випадку інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалося дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинкінази. При застосуванні розувастатину також відзначалося підвищення рівнів HbA1c. У невеликої кількості пацієнтів, які застосовували Роксеру® та інші інгібітори ГМГ-КоА редуктази, спостерігалися патологічні зміни при аналізі сечі (тест-смужка свідчила про протеїнурію). Виявлений білок був, як правило, канальцевого погодження. У більшості випадків протеїнурія стає менше вираженою або зникає спонтанно при продовженні терапії та не свідчить про гостре або прогресуюче захворювання нирок.

Інші ефекти

У довготривалих контрольованих клінічних дослідженнях Роксера® не продемонструвала шкідливого впливу на очні лінзи.

У пацієнтів, які лікувалися Роксерою®, не було виявлено порушень функцій кори надниркових залоз.

Постмаркетинговий досвід застосування

Окрім вищезазначеного, у постмаркетинговому періоді застосування Роксери® були зареєстровані такі явища:

з боку нервової системи: поліневропатія, втрата пам'яті, периферична невропатія, міастенія гравіс;

з боку органів зору: очна міастенія;

з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: кашель, диспное;

з боку системи травлення: діарея;

з боку гепатобіліарного тракту: жовтяниця, гепатит, підвищення активності печінкових трансаміназ;

з боку шкіри та підшкірної клітковини: синдром Стівенса-Джонсона;

з боку кістково-м'язової системи: імуноопосередкована некротизуюча міопатія, артралгія. Порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами; розрив м’язів; вовчакоподібний синдром.

з боку нирок: гематурія;

загальний стан та порушення, пов’язані зі способом застосування препарату: набряк;

з боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія;

з боку крові: тромбоцитопенія.

При застосуванні деяких статинів повідомлялось про такі небажані явища:

депресія;

порушення сну, в тому числі безсоння та нічні кошмари;

розлади статевої функції;

окремі випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо у випадку тривалої терапії;

захворювання сухожиль, інколи ускладнені їх розривом.

Частота випадків рабдоміолізу, серйозних порушень з боку нирок та печінки (переважно підвищений рівень трансаміназ) була більшою при застосуванні дози 40 мг.

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

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

Діти

Підвищення рівня креатинкінази >10 разів вище ВМН та симптоми з боку м’язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше у 52-тижневому клінічному дослідженні 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 побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім 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 для захисту від дії світла. Лікарський засіб не потребує особливих температурних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Для таблеток по 5 мг або 10 мг, або 15 мг, або 20 мг:

по 10 таблеток у блістері, по 1 або 2, або 3, або 6, або 9 блістерів у картонній коробці;

по 14 таблеток у блістері, по 1 або 2, або 4 блістери у картонній коробці.

Для таблеток по 30 мг або 40 мг:

по 10 таблеток у блістері, по 1 або 2, або 3, або 6, або 9 блістерів у картонній коробці;

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.