

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РОЗВАТОР

(ROSVATOR)

Склад:

діюча речовина: rosuvastatin;

1 таблетка вкрита, оболонкою, містить розувастатину 10 мг або 20 мг у вигляді розувастатину кальцію;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію цитрат, магнію стеарат, кросповідон;

склад покриття: Опадру рожевий 03В 24082 (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 400, заліза оксид червоний (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

10 мг: круглі, вкриті оболонкою таблетки від світло-рожевого до рожевого кольору з написом «RT 2» з одного боку та плоскі – з іншого;

20 мг: круглі, вкриті оболонкою таблетки від світло-рожевого до рожевого кольору з написом «RT 3» з одного боку та плоскі – з іншого.

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

Код АТХ С10А А07.

Фармакологічні властивості.

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.

Фармакодинаміка.

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

Таблиця 1

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

(відкоригована середня відсоткова зміна порівняно з вихідним рівнем)

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

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

Фармакокінетика.

Всмоктування

Максимальна концентрація розувастатину у плазмі крові (C_{max}) 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. Близько 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми крові, переважно з альбуміном.

Метаболізм

Розувастатин зазнає незначного метаболізму (приблизно 10 %). Результати досліджень 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-десметиловий 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 фекаліями (включаючи абсорбований та неабсорбований розувастатин). Інша частина виводиться із сечею. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 19 годин. Період напіввиведення не змінюється при збільшенні дози. Середній геометричний кліренс становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації 21,7 %). Як і у випадку інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у процесі печінкового захоплення розувастатину бере участь переносник холестерину, який виконує важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність

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

Особливі популяції хворих

Вік та стать

Відсутній клінічно значущий вплив віку та статі на фармакокінетику розувастатину у дорослих.

Фармакокінетика розувастатину у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією подібна до фармакокінетики у дорослих добровольців (див. розділ «Діти»).

Етнічні групи

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.

Хворі з нирковою недостатністю

У пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції нирок рівень концентрації розувастатину та N-дисметилу у плазмі істотно не змінюється. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація розувастатину у плазмі у 3 рази вища, а концентрація N-дисметилу у 9 разів вища, ніж у здорових добровольців. Концентрація

розувастатину у плазмі крові пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, була приблизно на 50 % вищою, ніж у здорових добровольців.

Хворі з печінковою недостатністю

Серед хворих із різним ступенем печінкової недостатності не виявлено збільшення періоду напіввиведення розувастатину у пацієнтів з балом 7 та нижче за шкалою Чайлда-П'ю. Однак у двох пацієнтів з балами 8 та 9 за шкалою Чайлда-П'ю спостерігалось подовження періоду напіввиведення щонайменше удвічі. Досвід застосування розувастатину пацієнтами з балом вище 9 за шкалою Чайлда-П'ю відсутній.

Генетичний поліморфізм

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, включаючи розувастатин, зв'язуються з транспортними білками OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів із поліморфізмом генів SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної AUC розувастатину. При окремих формах поліморфізму SLCO1B1 с.521CC та ABCG2 с.421AA AUC розувастатину 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 Розватор.

Діти

Дані двох фармакокінетичних досліджень щодо розувастатину у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 10 до 17 років свідчать, що AUC препарату у дітей подібна до AUC у дорослих пацієнтів або нижча. Значних відхилень пропорційно дозам не очікується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії

Дорослим, підліткам та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (типу IIa, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (типу IIb) як доповнення до дієти, коли дотримання дієти та застосування інших немедикаментозних засобів (наприклад, фізичних вправ, зниження маси тіла) недостатнє.

При гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших ліпідознижуючих засобів лікування (наприклад, аферезу ЛПНЩ) або у випадках, коли таке лікування недоречне.

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.

- Підвищена чутливість до розувастатину або до допоміжних речовин у складі препарату.
- Захворювання печінки в активній фазі, у тому числі при стійкому підвищенні рівня сироваткових трансаміназ невідомої етіології, а також при підвищенні рівня сироваткових трансаміназ, що перевищує верхню межу норми (ВМН) більш ніж у 3 рази.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Міопатія.
- Одночасне застосування циклоспорину.
- У період вагітності або годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують відповідні засоби контрацепції.

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

До факторів такого ризику належать:

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив супутніх препаратів на розувастатин

Інгібітори транспортних білків. Розувастатин є субстратом для певних транспортних білків, включаючи OATP1B1, що забезпечує печінковий транспорт, та ефлюксного переносника BCRP. Одночасне введення розувастатину з лікарськими засобами – інгібіторами цих транспортних білків може спричинити підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 2).

Циклоспорин

У період супутнього застосування розувастатину та циклоспорину значення AUC розувастатину

були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Розватор 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 AUC розувастатину (див. таблицю 2). Наприклад, згідно даних дослідження 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 Розватор та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози препарату Розватор, виходячи з очікуваного зростання AUC розувастатину (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози», таблицю 2).

Гемфіброзил та інші ліпідознижуючі засоби

Одночасне застосування розувастатину 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 ліпідознижуючі 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 спричиняти міопатію, коли їх застосовують окремо. Доза розувастатину 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 розувастатину 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 Розватор та езетимібом, що може призвести до небажаних явищ (див. розділ «Особливості застосування»).

Антацидні препарати

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

Еритроміцин

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

Ферменти цитохрому P450

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому P450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого P450, не очікується. Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину

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

Таблиця 2

Вплив супутніх лікарських засобів на AUC розувастатину

(AUC; у порядку зменшення величини)

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміна AUC розувастатину*
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 ↑
Атазанавір: 300 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу, 8 днів	10 мг, разова доза	3,1 раза ↑
Симепривір: 150 мг 1 раз на добу, 7 днів	10 мг, разова доза	2,8 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: доза навантаження – 300 мг, подальша доза – 75 мг 1 раз на добу	20 мг, разова доза	2 раза ↑
Гемфіброзил: 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	1,9 раза ↑
Елтромбопаг: 75 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, разова доза	1,6 раза ↑
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу, 7 днів	1,5 раза ↑
Типранавір 500 мг /ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 11 днів	10 мг, разова доза	1,4 раза ↑
Дронедарон: 400 мг 2 рази на добу	дані відсутні	1,4 раза ↑
Ітраконазол: 200 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, разова доза	1,4 раза** ↑
Езетиміб: 10 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу, 14 днів	1,2 раза** ↑
Фозампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 8 днів	10 мг, разова доза	↔
Алеглітазар: 0,3 мг, 7 днів	40 мг, 7 днів	↔
Силімарин: 140 мг 3 рази на добу, 5 днів	10 мг, разова доза	↔
Фенофібрат: 67 мг 3 рази на добу, 7 днів	10 мг, 7 днів	↔
Рифампін: 450 мг 1 раз на добу, 7 днів	20 мг, разова доза	↔
Кетоконазол: 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	↔

Флуконазол: 200 мг 1 раз на добу, 11 днів	80 мг, разова доза	↔
Еритроміцин: 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	20 % ↓
Байкалін: 50 мг 3 рази на добу, 14 днів	20 мг, разова доза	47 % ↓

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

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

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

Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби

Антагоністи вітаміну К

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

Пероральні контрацептиви/гормонотерапія (ГЗТ)

Одночасне застосування препарату Розватор 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 розувастатин 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 взаємодії клінічно значущої взаємодії із дигоксином не очікується.

Лопінавір/ритонавір. У фармакологічному дослідженні супутне застосування розувастатину 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 C_{max} для розувастатину відповідно. Взаємодію між розувастатином та іншими інгібіторами протеази не вивчали.

Фузидова кислота

Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз, може бути підвищений при одночасному системному застосуванні фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний, фармакокінетичний або як фармакодинамічний, так і фармакокінетичний) досі невідомий. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи рідкісні летальні випадки) у пацієнтів, які застосовують цю комбінацію.

Якщо системне застосування фузидової кислоти необхідне, лікування розувастатином слід припинити на період застосування фузидової кислоти (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 та переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які лікувалися вищими дозами розувастатину, зокрема 40 мг, і у більшості випадків була тимчасовою або переривчастою. Протеїнурія не була передвісником гострої або прогресуючої хвороби нирок (див. розділ «Побічні реакції»). Частота повідомлень про серйозні явища з боку нирок у постмаркетингових дослідженнях вища при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають препарат у дозі 40 мг, у процесі спостереження слід регулярно перевіряти функцію нирок.

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія, рідко – рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів при застосуванні усіх доз розувастатину, а особливо при дозах більше 20 мг. При застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази дуже рідко повідомляли 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 розувастатину, у постмаркетинговий період траплялися частіше при дозі 40 мг.

Визначення рівня креатинфосфокінази (КФК)

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

Перед лікуванням

Розватор, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам із факторами, що сприяли 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 рівня препарату у плазмі;
- одночасне застосування фібратів.

При призначенні препарату таким пацієнтам слід ретельно зважити співвідношення ризику, зумовленого терапією, та можливої користі; рекомендований постійний клінічний моніторинг. У випадку значного підвищення рівня КК до початку терапії ($> 5 \times \text{ВМН}$) лікування розпочинати не слід.

У період лікування

Пацієнтам необхідно радити негайно повідомляти лікаря у випадках появи незрозумілого болю у м'язах, м'язової слабкості або судом, особливо якщо такі явища супроводжуються нездужанням або гарячкою. У таких випадках необхідна перевірка рівня КК. Терапію слід скасувати при значному підвищенні рівня КК ($> 5 \times \text{ВМН}$) або при високому ступені тяжкості симптомів з боку м'язів, які є причиною дискомфорту (навіть при рівні КК $\leq 5 \times \text{ВМН}$). Після усунення симптомів та повернення вмісту КК до меж норми можна розглянути можливість відновлення терапії розувастатином або альтернативними препаратами – інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази у найнижчій дозі та за умови належного моніторингу стану пацієнта. Постійний моніторинг рівня КК при відсутності симптомів не потрібний.

Дуже рідко повідомляли про випадки імуноопосередкованої некротичної 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 невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин та супутні препарати. Однак відзначено підвищення частоти випадків міозитів та міопатії серед пацієнтів, які отримували інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом з похідними фіброєвої кислоти, у тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, препаратами нікотинової кислоти, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при одночасному застосуванні разом із деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Таким чином, одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу не рекомендоване. Користь від впливу на подальше зниження рівня ліпідів при одночасному прийомі розувастатину та фібратів або ніацину слід всебічно зважувати з огляду на потенційний ризик подібного комбінованого застосування. Призначення препарату у дозі 40 мг при одночасному прийомі фібратів протипоказане.

Розувастатин не слід застосовувати одночасно з препаратами для системного застосування, що містять фузидову кислоту, та протягом 7 днів після припинення застосування фузидової кислоти. Пацієнтам, для яких системне застосування фузидової кислоти необхідне, слід припинити прийом статинів на цей період. Зафіксовано випадки рабдоміолізу (включаючи рідкісні летальні випадки) у пацієнтів, які приймали фузидову кислоту в комбінації зі

статинами. Пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря, якщо вони помічають у себе симптоми слабкості м'язів або при появі болю у м'язах. Терапію статинами можна відновити через 7 днів після прийому останньої дози фузидової кислоти. У виняткових випадках, якщо потрібне пролонговане системне застосування фузидової кислоти, наприклад для лікування тяжких інфекцій, необхідність одночасного застосування розувастатину та фузидової кислоти слід детально розглядати у кожному конкретному випадку під ретельним наглядом лікаря.

Розувастатин не слід застосовувати у терапії пацієнтів у разі серйозних випадків гострого стану, характерного для міопатії, або стану, що провокує розвиток ниркової недостатності, зумовленої рабдоміолізом (наприклад, при сепсисі, артеріальній гіпотензії, проведенні обширного хірургічного втручання, травмах, тяжких метаболічних, ендокринних та електролітичних розладах або неконтрольованих судомах).

Міастенія гравіс, очна міастенія

У кількох випадках повідомлялося, що статини спричиняють *de novo* або загострюють уже наявну міастенію гравіс чи очну міастенію. У разі посилення симптомів застосування лікарського засобу слід припинити. Повідомлялося про рецидиви при повторному застосуванні того самого або іншого статину.

Вплив на печінку

Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, Розватор 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 у три рази перевищує ВМН, застосування Розватору слід припинити. Про серйозні порушення функції печінки (переважно підвищення рівня печінкових трансаміназ) у постмаркетинговий період повідомляли 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 Розватору.

Раса

У дослідженнях фармакокінетики спостерігали зростання системної експозиції у пацієнтів азійської раси порівняно з європейцями.

Інгібітори протеази

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

Непереносимість лактози

Пацієнтам із 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 спричинити гіперглікемію такого рівня, за якого необхідне належне лікування діабету. Цю загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, тому вона не повинна бути підставою для припинення терапії статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6-6,0 ммоль/л, ІМТ >30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно з національними керівництвами.

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

Діти

Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ (індексу маси тіла) та вторинних характеристик статевого дозрівання за Таннером у дітей віком від 10 до 17 років, які приймали розувастатин, обмежена періодом тривалістю 1 рік. Після 52 тижнів досліджуваного лікування жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було. (див. розділ «Фармакодинаміка»). Досвід клінічних досліджень застосування препарату дітям та підліткам обмежений, і довготривалі ефекти застосування розувастатину (>1 рік) на статеве дозрівання невідомі.

За даними клінічного дослідження 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.

Застосування розувастатину у період вагітності або годування груддю протипоказане.

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати надійні протизаплідні засоби.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину є важливими для розвитку плода, потенційний ризик інгібування ГМГ-КоА-редуктази у період вагітності переважає

користь від терапії. Дані, отримані за результатами досліджень на тваринах, свідчать про обмежений відстрочений токсичний вплив. У випадку настання вагітності у період застосування препарату подальшу терапію слід відмінити негайно.

Оскільки інший лікарський засіб цього класу проникає у грудне молоко людини та враховуючи, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази можуть спричиняти серйозні небажані реакції у немовлят, жінкам, які потребують лікування розувастатином, слід рекомендувати утриматися від годування груддю. Даних щодо проникнення розувастатину у грудне молоко у людини немає (див. розділ «Протипоказання»).

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

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

Спосіб застосування та дози.

До початку терапії пацієнта слід перевести на стандартну дієту зі зниженим вмістом холестерину, якої йому слід дотримуватися і при проведенні терапії. Дози підбирати індивідуально, з урахуванням мети терапії та відповіді на неї, дотримуючись поточних узгоджених рекомендацій.

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

Таблетку не слід розжовувати або подрібнювати. Таблетку ковтають цілою, запиваючи водою. Якщо необхідну дозу розувастатину не можна отримати з таблеток Розватору по 10 мг або по 20 мг, слід використовувати інші лікарські засоби, що містять розувастатин у потрібному дозуванні.

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). Коригування дози з її підвищенням у разі необхідності здійснюється через 4 тижні. Через підвищення частоти виникнення побічних реакцій підвищення дози до 40 мг рекомендується винятково при лікуванні пацієнтів із гіперхолестеринемією високого ступеня тяжкості, при високому ризику виникнення серцево-судинних порушень (зокрема у хворих із сімейною гіперхолестеринемією), коли прийом препарату у дозі 20 мг на добу не забезпечує бажаного результату, за умови проведення регулярного лікарського нагляду.

Профілактика серцево-судинних порушень

У ході дослідження впливу препарату на зниження ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи препарат застосовували у дозі 20 мг на добу.

Застосування пацієнтам літнього віку

При застосуванні препарату у терапії осіб віком від 70 років рекомендована початкова доза повинна становити 5 мг. Подальше коригування дози, зумовлене віком пацієнта, не потрібне.

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції нирок

Коригування дози при застосуванні препарату у терапії пацієнтів з порушенням функції нирок низького або помірного ступеня тяжкості не потрібне.

При застосуванні препарату у терапії пацієнтів із порушеннями функції нирок помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) рекомендована початкова доза повинна становити 5 мг. Застосування розувастатину у терапії пацієнтів із порушенням функції нирок високого ступеня тяжкості протипоказане у будь-яких дозах.

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції печінки

Не спостерігалось зростання системної експозиції розувастатину у пацієнтів з 7 балами за шкалою Чайлда-П'ю. Проте посилення системної експозиції було відзначено у пацієнтів, стан яких оцінювався у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю. Таким пацієнтам слід проводити оцінку функції нирок. Досвід застосування препарату у пацієнтів з показником 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю відсутній. Розватор протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії. (див. розділ «Протипоказання»).

Раса

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

Дозування для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії

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

Доза 40 мг протипоказана деяким із таких пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

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 Розватор.

Супутнє застосування

Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад, OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (в тому числі рабдоміолізу) зростає при супутньому застосуванні Розватору з певними лікарськими засобами, що можуть підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі внаслідок взаємодії з цими транспортними білками (наприклад із циклоспорином та певними інгібіторами протеази, в тому числі комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або

типранавіром (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» «Особливості застосування та інші види взаємодій»). По можливості, слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів та, у разі необхідності, тимчасово перервати терапію препаратом Розватор. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із Розватором уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкоригувати дозу препарату Розватор (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

У педіатричній практиці препарат призначає винятково лікар. Застосовувати дітям та підліткам віком від 10 до 17 років (хлопчики – після досягнення пубертатного розвитку стадії II або вище за Таннером, дівчата – не раніше ніж через 1 рік після менархе).

Звичайна початкова добова доза для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5 мг на добу. Звичайний діапазон доз – 5-20 мг перорально 1 раз на добу. Підвищення дози здійснюється з урахуванням індивідуальної реакції та переносимості, згідно з рекомендаціями до застосування у педіатричній практиці. Перед початком терапії розувастатином дитині слід призначити стандартну дієту з низьким вмістом холестерину, дієти слід дотримуватись і в період проведення терапії. Безпеку та ефективність застосування препарату у дозі понад 20 мг у терапії цієї популяції не досліджували.

Діти віком до 10 років.

Досвід застосування препарату у терапії дітей віком до 10 років обмежений невеликою кількістю пацієнтів (віком від 8 до 10 років) із гомозиготною родинною гіперхолестеринемією. Отже, розувастатин не рекомендується для застосування у терапії дітей віком до 10 років.

Передозування.

Специфічного лікування передозування немає. Лікування симптоматичне, рекомендується підтримуюча терапія. Потрібен контроль функції печінки та рівнів КФК. Малоймовірно, що гемодіаліз буде ефективним.

Побічні реакції.

Небажані явища, що відзначаються при застосуванні розувастатину, зазвичай легкі та тимчасові. Небажані реакції класифіковані за частотою та системно-органими класами.

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

З боку крові: рідко – тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк.

З боку ендокринної системи: часто – цукровий діабет¹.

Психічні розлади: частота невідома – депресія.

З боку нервової системи: часто - головний біль, запаморочення; дуже рідко – полінейропатія, втрата пам'яті; частота невідома – периферична нейропатія, порушення 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 ШКТ: часто - запор, нудота, біль у животі; рідко – панкреатит; частота невідома – діарея.

З боку гепатобіліарної системи: рідко – підвищення активності печінкових трансаміназ; дуже рідко – жовтяниця, гепатит.

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

З боку кістково-м'язової системи та сполучних тканин: часто – міалгія; рідко – міопатія (включно з міозитом), рабдоміоліз; дуже рідко – артралгія; частота невідома – імуноопосередкована некротична міопатія, захворювання сухожиль, інколи ускладнені їх розривом.

З боку нирок та сечовидільної системи: дуже рідко – гематурія.

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

Загальні розлади: часто – астенія; частота невідома – набряки.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота побічних реакцій залежить від дози препарату.

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

Вплив на нирки

При прийомі розувастатину спостерігалася протеїнурія канальцевого походження, визначена за результатами аналізу тест-смужкою. Зміни вмісту білка у сечі від відсутності чи слідів до або більше зареєстровані через деякий час у <1 % пацієнтів, які приймали препарат у дозі 10 мг та 20 мг, та приблизно у 3 % пацієнтів при застосуванні дози 40 мг. Незначне збільшення частоти випадків підвищення білка у сечі від відсутності або слідів до спостерігали при застосуванні дози 20 мг. У більшості випадків вираженість протеїнурії зменшувалась або зникала спонтанно при продовженні застосування препарату. За даними досліджень та постмаркетингових спостережень на даний час не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

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

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (у тому числі міозит), та зрідка рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю чи без неї були відзначені при застосуванні

будь-яких доз розувастатину, особливо при дозах > 20 мг.

У пацієнтів, які отримували розувастатин, спостерігалось залежне від дози підвищення рівня креатинкінази (КК). У більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. При підвищенні рівня КК > 5×ВМН подальшу терапію слід відмінити.

Вплив на печінку

Як і при прийомі інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, підвищення активності трансаміназ, залежне від дози, спостерігалось у невеликої кількості пацієнтів, які отримували розувастатин. У більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. При застосуванні розувастатину також відзначалось підвищення рівнів HbA1c.

При застосуванні деяких зі статинів спостерігалися такі побічні явища: розлад статевих функцій, інтерстиціальне захворювання легенів, особливо при проведенні довготривалої терапії.

Частота випадків рабдоміолізу, серйозних порушень з боку нирок та печінки (виражених переважно зростанням активності печінкових трансаміназ) підвищується при застосуванні препарату у дозі 40 мг.

У процесі післяреєстраційного застосування препарату 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, 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 носять 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×ВМН та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше у 52-тижневому клінічному дослідженні з участю дітей та підлітків порівняно з дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей та підлітків був подібним до такого у дорослих.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати у сухому, недоступному для дітей місці, при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. 7 таблеток у блістері, 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сан Фармасьютікал Індастріз Лімітед.

Sun Pharmaceutical Industries Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

с. Гангувала, Паонта Сахіб, Дістрікт Сірмоур, Хімачал Прадеш 173025, Індія.

V. Ganguwala, Paonta Sahib, District Sirmour, Himachal Pradesh 173025, India.