ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РОЗУВАСТАТИН ІС

Склад:

діюча речовина: rosuvastatin;

1 таблетка містить розувастатину кальцію 5,2 мг (у перерахунку на розувастатин 5 мг) або розувастатину кальцію 10,4 мг (у перерахунку на розувастатин 10 мг), або розувастатину кальцію 20,8 мг (у перерахунку на розувастатин 20 мг), або розувастатину кальцію 41,6 мг (у перерахунку на розувастатин 40 мг);

допоміжні речовини: MicroceLac® 100 (лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна), кальцію гідрофосфат дигідрат, кросповідон, натрію гідрокарбонат, магнію стеарат, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), титану діоксид (Е 171), триацетин, полісорбат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин. Код АТХ С10А А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Розувастатин є селективним та конкурентним інгібітором 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.

Фармакодинамічні ефекти

Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ) і підвищує рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він також зменшує рівень аполіпопротеїну В (АпоВ), холестерину, не пов'язаного з ліпопротеїнами високої щільності (ХС-неЛПВЩ), ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень аполіпопротеїну А-І (АпоА-І) (див. табл. 1). Розувастатин також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний 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 терапії лікарським засобом, 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальна терапевтична відповідь зазвичай досягається через 4 тижні та триває надалі.

Клінічна ефективність та безпека

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

За об'єднаними даними досліджень фази III розувастатин ефективно знижував рівень ХС-ЛПНЩ 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 розувастатин у дозі 10 мг, вдалося досягти нормативного цільового рівня ХС-ЛПНЩ за EAS (< 3 ммоль/л).

У великому дослідженні за участю 435 пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які приймали розувастатин у дозах від 20 до 80 мг за схемою посиленого титрування дози, відзначали сприятливий вплив лікарського засобу на показники ліпідів та досягнення цільових рівнів при застосуванні всіх доз. Після титрування до добової дози 40 мг (12 тижнів лікування) рівень ХС-ЛПНЩ знизився на 53 %. У 33 % пацієнтів був досягнутий нормативний рівень ХС-ЛПНЩ за EAS (< 3 ммоль/л).

У відкритому дослідженні посиленого титрування доз відповідь на застосування розувастатину

в дозах 20–40 мг вивчали 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 спостерігали адитивний ефект розувастатину на зниження рівня тригліцеридів при застосуванні у комбінації з фенофібратом та на підвищення рівня ХС-ЛПВЩ при застосуванні у комбінації з ніацином (нікотиновою кислотою) (див. розділ «Особливості застосування»).

У багатоцентровому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні (METEOR) 984 пацієнти віком 45–70 років із низьким ризиком ішемічної хвороби серця (визначеним як ризик за Фрамінгемською шкалою < 10 % протягом 10 років), середнім значенням ХС-ЛПНЩ 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), але із субклінічним атеросклерозом [визначеним за збільшенням товщини комплексу інтима-медія сонної артерії (ТКІМСА)] були рандомізовані до двох груп та приймали 1 раз на добу або розувастатин у дозі 40 мг, або плацебо протягом 2 років. Порівняно із плацебо розувастатин значуще 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 цього дослідження було залучено пацієнтів з низьким ризиком ішемічної хвороби серця, які не є представниками цільової популяції застосування розувастатину 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»).

У дослідженні JUPITER (Обґрунтування застосування статинів для первинної профілактики: інтервенційне дослідження розувастатину) 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 рандомізовані до двох груп та приймали 1 раз на добу або розувастатин у дозі 20 мг (n = 8901), або плацебо (n = 8901) в середньому протягом 2 років. Концентрація ХС-ЛПНЩ зменшились на 45 % (p < 0,001) у групі розувастатину порівняно з групою плацебо.

За результатами post-hoc аналізу даних підгрупи пацієнтів високого ризику із вихідним значенням > 20 % за Фрамінгемською шкалою (1558 учасників) відзначали значуще зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що включала смерть внаслідок серцево-судинних подій, інсульт та інфаркт міокарда (p = 0,028), у групі розувастатину порівняно з групою плацебо. Абсолютне зниження ризику, вираженого за частотою подій, становило 8,8 випадку на 1000 пацієнто-років. Показник загальної смертності лишався незміненим у цій підгрупі високого ризику (p = 0,193). За результатами post-hoc аналізу даних підгрупи високого ризику (9302 учасники загалом) із вихідним значенням ≥ 5 % за шкалою SCORE (екстрапольовано з метою включення даних учасників віком понад 65 років) відзначали значуще зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що включала смерть внаслідок серцево-судинних подій, інсульт та інфаркт міокарда (p = 0,0003), у групі розувастатину порівняно з групою плацебо. Абсолютне зниження 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 спостерігали 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–V стадії розвитку за Таннером, дівчата, у яких менструації почалися щонайменше 1 рік тому) із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією протягом 12 тижнів отримували розувастатин у дозі 5, 10 або 20 мг на добу або плацебо, після чого всі учасники щодня приймали розувастатин протягом 40 тижнів. На початку дослідження приблизно 30 % пацієнтів були віком 10–13 років та приблизно 17 %, 18 %, 40 % та 25 % із них знаходились на II, III, IV та V стадії розвитку за Таннером відповідно. Рівень ХС-ЛПНЩ зменшився на 38,3 %, 44,6 % та 50,0 % відповідно у групах прийому розувастатину в дозі 5, 10 та 20 мг порівняно із 0,7 % у групі плацебо. Наприкінці 40-тижневого періоду відкритого титрування дози для досягнення цільового рівня (максимальна доза становила 20 мг 1 раз на добу) у 70 зі 173 пацієнтів (40,5 %) вдалося досягти цільового рівня ХС-ЛПНЩ менше 2,8 ммоль/л. Після 52 тижнів досліджуваного лікування не було виявлено жодного впливу на ріст, масу, індекс маси тіла (ІМТ) або статеве дозрівання (див. розділ «Особливості застосування»). Це дослідження (n = 176) не прийнятне для порівняння рідких небажаних явищ.

Ефективність та безпеку застосування розувастатину також вивчали у 2-річному відкритому дослідженні з цільовою титрацією дози у 198 дітей з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 6 до 17 років (88 учасників чоловічої статі та 110 – жіночої статі, < II–V стадії розвитку за Таннером). Початкова доза для всіх пацієнтів становила 5 мг розувастатину 1 раз на добу. Пацієнтам віком від 6 до 9 років (n = 64) дозу титрували до максимальної дози 10 мг 1 раз на добу, а пацієнтам віком від 10 до 17 років (n = 134) – до максимальної дози 20 мг 1 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 – від 6 до < 10 років, від 10 до < 14 років і від 14 до < 18 років – 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) відповідно. Результатом застосування розувастатину у дозах 5, 10 та 20 мг також були статистично значущі середні зміни таких вторинних змінних величин ліпідів і ліпопротеїнів порівняно з вихідними показниками: ХС-ЛПВЩ, загальний ХС, ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ, ТГ/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ, АпоВ, АпоВ/АпоА-I. Зміни кожного з цих показників демонстрували поліпшення ліпідних реакцій і зберігалися 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, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому, багатоцентровому, перехресному дослідженні вивчали ефективність застосування розувастатину в дозі 20 мг 1 раз на добу порівняно 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 пацієнти приймали розувастатин у дозі 10 мг, перехресну фазу, що складалася з 6-тижневого періоду лікування розувастатином у дозі 20 мг із попереднім або подальшим 6-тижневим лікуванням плацебо, та 12-тижневу підтримувальну фазу, протягом якої всі пацієнти отримували розувастатин у дозі 20 мг. 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 порівняно з плацебо. Спостерігали 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 спостерігали зниження рівня ТГ, співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та АпоВ/АпоА-І після 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг порівняно з плацебо. Зниження рівня ХС-ЛПНЩ через 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг з наступним 6-тижневим застосуванням плацебо зберігалося протягом 12 тижнів безперервної терапії. У одного пацієнта спостерігали 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 зниження рівня ХС-ЛПНЩ зберігалося в межах від -12,1 % до -21,3 % до 90 тижнів.

У відкритому дослідженні посиленого титрування доз у 7 оцінюваних дітей і підлітків (віком 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 у дозі 20 мг відповідав тому, що спостерігали у вищезгаданому дослідженні у дітей та підлітків з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

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

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 обмеженого метаболізму (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із використанням гепатоцитів людини свідчать, що розувастатин є неспецифічним субстратом для метаболізму, опосередкованого ферментами цитохрому P450. Основним задіяним ізоферментом є CYP2C9, дещо меншу роль відіграють ізоферменти CYP2C19, CYP3A4

та CYP2D6. Основними визначеними метаболітами є N-десметиловий та лактоновий метаболіти. N-десметиловий 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 вигляді з калом (разом всмоктана та невсмоктана діюча речовина), решта виводиться з сечею (приблизно 5 % – у незміненому вигляді). Період напіввиведення із плазми крові становить приблизно 19 годин і не збільшується при підвищенні дози. Середнє геометричне значення плазмового кліренсу розувастатину становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації – 21,7 %). Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, печінкове захоплення розувастатину відбувається за участю мембранного транспортера OATP-C, який відіграє важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність

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

Особливі групи пацієнтів

Вік та стать

Клінічно значущого впливу віку або статі на фармакокінетику розувастатину у дорослих не спостерігали. Експозиція розувастатину у дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була подібною або нижчою порівняно з експозицією у дорослих пацієнтів з дисліпідемією (див. підрозділ «Діти» цього розділу).

Раса

Дослідження фармакокінетики виявили, що у пацієнтів монголоїдної раси (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців) медіанні значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) та максимальної концентрації у плазмі крові (C_{max}) приблизно вдвічі вищі, ніж у представників європеоїдної раси; у індійців медіанні значення AUC та C_{max} підвищені приблизно в 1,3 раза. Аналіз популяційної фармакокінетики не виявив клінічно значущої різниці між пацієнтами європеоїдної та негроїдної рас.

Ниркова недостатність

У дослідженні за участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок змін концентрації розувастатину або N-десметилового метаболіту в плазмі крові у пацієнтів з порушеннями легкого або помірного ступеня тяжкості відзначено не було. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація розувастатину у плазмі крові була в 3 рази вищою, а концентрація N-десметилового метаболіту в 9 разів вищою, ніж у здорових добровольців. Рівноважні плазмові концентрації розувастатину у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, були приблизно на 50 % вищими, ніж у здорових добровольців.

Печінкова недостатність

У дослідженні за участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції печінки ознак

підвищеної експозиції розувастатину у пацієнтів, стан яких оцінювався у 7 або менше балів за шкалою Чайлда – П'ю, виявлено не було. Однак у двох пацієнтів з балами 8 та 9 за шкалою Чайлда – П'ю системна експозиція розувастатину була щонайменше вдвічі вищою, ніж у пацієнтів із меншими балами. Досвід застосування розувастатину пацієнтам, стан яких оцінюється більше ніж у 9 балів за шкалою Чайлда – П'ю, відсутній.

Генетичний поліморфізм

Розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, в тому числі розувастатину, відбувається за участю транспортних білків OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів із генетичним поліморфізмом SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. Окремі форми поліморфізму SLCO1B1 c.521CC та ABCG2 c.421AA асоційовані з підвищенням експозиції (AUC) розувастатину порівняно з генотипами SLCO1B1 c.521TT або ABCG2 c.421CC. Спеціальне генотипування в клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам із таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу розувастатину.

Діти

Два дослідження фармакокінетики розувастатину (у лікарській формі 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 розувастатину в дітей є подібною або нижчою порівняно з експозицією у дорослих пацієнтів. Експозиція розувастатину була передбачуваною відповідно до дози та тривалості прийому протягом більш ніж 2 років спостережень.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії

Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років із первинною гіперхолестеринемією (типу IIa, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (типу IIb) в якості 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 в якості доповнення до дієти та інших ліпідознижувальних засобів лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або у разі, коли таке лікування є недоречним.

Профілактика серцево-судинних порушень

Для запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення (див. розділ «Фармакологічні властивості»), в якості доповнення до корекції інших факторів ризику.

Протипоказання.

Гіперчутливість до розувастатину або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

Захворювання печінки в активній фазі, в тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці, що в 3 рази перевищує верхню межу норми (ВМН).

Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Міопатія.

Одночасне застосування комбінації софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування циклоспорину.

Період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать:

– помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);

– гіпотиреоз;

– наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових м’язових захворювань;

– наявність в анамнезі міотоксичності на тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;

– зловживання алкоголем;

– ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові;

– належність до монголоїдної раси;

– супутнє застосування фібратів (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив супутніх лікарських засобів на розувастатин

Інгібітори транспортних білків

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, у тому числі транспортера печінкового захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування розувастатину з лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрації розувастатину в плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» (таблиця 2), «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Циклоспорин

У період супутнього застосування розувастатину та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно в 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Розувастатин протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»). Супутнє застосування розувастатину не впливало на концентрацію циклоспорину в плазмі крові.

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно підвищувати експозицію розувастатину (див. таблицю 2). Наприклад, у дослідженні фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та C_{max} розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування розувастатину та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози розувастатину з огляду на очікуване зростання його експозиції (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» (таблиця 2), «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби

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

Зважаючи на дані спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижувальні дози ніацину (нікотинової кислоти) (≥ 1 г/добу) збільшують ризик міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, ймовірно, за рахунок того, що вони можуть спричиняти міопатію, коли їх застосовують окремо. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід починати терапію з дози 5 мг.

Езетиміб

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

Антацидні лікарські засоби

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

Еритроміцин

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

внаслідок дії еритроміцину.

Ферменти цитохрому Р450

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

Тикагрелор

Тикагрелор може впливати на ниркову екскрецію розувастатину, підвищуючи ризик його кумуляції. Хоча точний механізм невідомий, у деяких випадках одночасне застосування тикагрелору та розувастатину призводило до зниження функції нирок, підвищення рівня креатинкінази (КК) та розвитку рабдоміолізу.

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину (див. таблицю 2)

При необхідності застосування розувастатину з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозицію розувастатину, дозу розувастатину потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція (AUC) розувастатину зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування розувастатину слід починати з дози 5 мг 1 раз на добу. Максимальну добову дозу розувастатину слід скоригувати таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала експозицію, що відзначається при прийомі дози 40 мг/добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із ним; наприклад, при застосуванні з гемфіброзилом доза розувастатину становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні з комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення експозиції в 3,1 раза). Якщо лікарський засіб збільшує AUC розувастатину менш ніж у 2 рази, початкову дозу розувастатину знижувати не потрібно, але слід дотримуватися обережності при збільшенні дози розувастатину до дози, що перевищує 20 мг.

Таблиця 2

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

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

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

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	*Режим дозування розувастатину*	*Зміни AUC розувастатину**
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (400 мг/100 мг/100 мг) воксилапревір (100 мг) 1 раз на добу, 15 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 7,4 раза
Циклоспорин від 75 мг 2 рази на добу до 200 мг 2 рази на добу, 6 місяців	10 мг 1 раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 раза
Даролутамід 600 мг 2 рази на добу, 5 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 5,2 раза
Регорафеніб 160 мг 1 раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза

Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Велпатасвір 100 мг 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Омбітасвір 25 мг/паритапревір 150 мг/ ритонавір 100 мг 1 раз на добу/ дасабувір 400 мг 2 рази на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 раза
Терифлуномід	Дані відсутні	↑ 2,5 раза
Гразопревір 200 мг/елбасвір 50 мг 1 раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 раза
Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу, 7 днів	5 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 17 днів	20 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Капматиніб 400 мг 2 рази на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг одноразова навантажувальна доза, потім 75 мг через 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ 2,0 раза
Фостаматиніб 100 мг 2 рази на день	20 мг, одноразова доза	↑ 2,0 рази
Фебуксостат 120 мг 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза

Збільшення AUC розувастатину менш ніж у 2 рази

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	*Режим дозування розувастатину*	*Зміни AUC розувастатину**
Елтромбопаг 75 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раза
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раза
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 рази на добу	Дані відсутні	↑ 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза **
Езетиміб 10 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раза **

Зниження AUC розувастатину

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	*Режим дозування розувастатину*	*Зміни AUC розувастатину**
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ 20 %
Байкалін 50 мг 3 рази на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ 47 %

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

Збільшення позначено значком «↑», зменшення – «↓».

** Було проведено декілька досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину, в таблиці 2 зазначено найбільш значуще співвідношення.

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

Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби

Антагоністи вітаміну К

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку терапії розувастатином або при збільшенні його дози у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К (наприклад варфарин або інший кумариновий антикоагулянт), можливе підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Припинення застосування розувастатину або зменшення його дози може привести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Такі підвищення концентрацій у плазмі крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Дані щодо фармакокінетики розувастатину та препаратів гормонозамісної терапії при їх супутньому застосуванні відсутні, тому не можна виключати подібного ефекту у разі застосування такої комбінації. Однак комбінація широко застосовувалася жінкам в рамках клінічних досліджень і переносилася добре.

Інші лікарські засоби

Дигоксин

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

Фузидова кислота

Досліджень взаємодії розувастатину з фузидовою кислотою не проводили. Ризик розвитку міопатії, в тому числі рабдоміолізу, може бути збільшений через супутнє застосування препаратів фузидової кислоти системної дії зі статинами. Механізм такої взаємодії (фармакодинамічної або фармакокінетичної, або одночасно обох видів взаємодії) поки не з’ясований. Були повідомлення про випадки рабдоміолізу (в тому числі з летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію лікарських засобів. Якщо застосування препарату фузидової кислоти системної дії є необхідним, лікування розувастатином слід припинити на весь період лікування фузидовою кислотою. Також див. розділ «Особливості застосування».

Діти

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

Особливості застосування.

Вплив на нирки

Протеїнурія переважно канальцевого походження, виявлена в результаті аналізу за тест-смужками, спостерігалася у пацієнтів, які лікувалися вищими дозами розувастатину, зокрема 40 мг, і в 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 розувастатину вища при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають розувастатин у дозі 40 мг, слід регулярно перевіряти функцію нирок.

Вплив на скелетну мускулатуру

Порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгію, міопатію та зрідка рабдоміоліз, спостерігали у пацієнтів, які приймали розувастатин у будь-яких дозах, особливо більше 20 мг. Дуже рідко випадки рабдоміолізу відзначали при застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Не можна виключати можливість фармакодинамічної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота повідомлень про випадки рабдоміолізу, пов’язаного із застосуванням розувастатину, у постмаркетинговий період вища при застосуванні дози 40 мг.

Рівень креатинкінази

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

Перед початком лікування

Розувастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать:

– порушення функції нирок;

– гіпотиреоз;

– наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових захворювань м’язів;

– наявність в анамнезі міотоксичності на тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;

– зловживання алкоголем;

– вік > 70 років;

– ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня розувастатину у плазмі (див. розділи

«Фармакологічні властивості», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»);

– супутнє застосування фібратів.

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

В період лікування

Пацієнтів слід поінформувати про необхідність негайно повідомити лікаря про м’язовий біль, слабкість або судоми невідомої етіології, що з’явилися, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або лихоманкою. У таких пацієнтів потрібно вимірювати рівень КК. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо рівень КК значно підвищений (> 5 × ВМН) або якщо симптоми з боку м’язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівень КК ≤ 5 × ВМН). У разі зникнення симптомів та нормалізації рівня КК можна поновити терапію розувастатином або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярно перевіряти рівень КК у асимптоматичних пацієнтів немає потреби. Дуже рідко повідомляли про випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, у тому числі розувастатином. Клінічними проявами ІОНМ є слабкість проксимальних м’язів та підвищення рівня КК у сироватці, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

У декількох випадках повідомляли, що лікування статинами спричиняло виникнення *de novo* або призводило до загострення уже наявної міастенії гравіс або очної форми міастенії (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування лікарського засобу Розувастатин ІС слід припинити у разі посилення симптомів. Повідомляли про рецидиви після повторного застосування того самого або іншого статину.

У клінічних дослідженнях не було отримано доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин та супутні лікарські засоби. Однак підвищення частоти міозиту та міопатії відзначали у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фіброєвої кислоти, у тому числі гемфіброзилом, з циклоспорином, ніацином (нікотиновою кислотою), азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Тому застосовувати розувастатин у комбінації з гемфіброзилом не рекомендується. Користь подальших змін рівнів ліпідів при застосуванні розувастатину у комбінації з фібратами або ніацином (нікотиновою кислотою) потрібно ретельно зважувати порівняно з потенційними ризиками, пов’язаними із застосуванням таких комбінацій. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Розувастатин не слід застосовувати супутньо з препаратами фузидової кислоти системної дії або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. У пацієнтів, у яких застосування препаратів фузидової кислоти системної дії вважається життєво необхідним, лікування статинами слід припинити на весь період лікування фузидовою кислотою. Повідомляли про випадки рабдоміолізу (в тому числі декілька випадків із летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували комбінацію фузидової кислоти та статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтів слід поінформувати про необхідність негайного звернення по медичну допомогу, якщо вони відчувають будь-які

симптоми м’язової слабкості, болю або хворобливої чутливості. Терапію статинами можна поновити через 7 днів після прийому останньої дози фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли є необхідною тривала терапія препаратами фузидової кислоти системної дії, наприклад, для лікування тяжких інфекційних захворювань, необхідність одночасного застосування розувастатину та фузидової кислоти потрібно розглядати у кожному конкретному випадку та здійснювати під ретельним медичним контролем.

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

Вплив на печінку

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

Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком лікування та через 3 місяці потому. Застосування розувастатину слід припинити або необхідно зменшити дозу, якщо рівні трансаміназ у сироватці крові більше ніж в 3 рази перевищують верхню межу норми. Частота повідомлень про серйозні явища з боку печінки (переважно про підвищення рівнів трансаміназ печінки) у постмаркетинговий період вища при застосуванні дози 40 мг.

У постмаркетинговий період застосування розувастатину зрідка повідомляли про випадки печінкової недостатності, в тому числі з летальним наслідком, у пацієнтів, які приймали статини, зокрема розувастатин. Якщо на тлі лікування розувастатином розвивається серйозне ураження печінки з клінічною симптоматикою та/або гіпербілірубінемією або жовтяницею, слід негайно припинити застосування розувастатину. Якщо інших причин не виявлено, не слід поновлювати лікування розувастатином.

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

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосуванні розувастатину повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона та індуковану лікарським засобом реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть загрожувати життю або призвести до летального наслідку (див. розділ «Побічні реакції»). Перед початком терапії лікарським засобом Розувастатин ІС пацієнтів слід поінформувати про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій. Під час лікування необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів на предмет появи цих характерних симптомів. У разі появи симптомів, що вказують на тяжкі шкірні побічні реакції, слід негайно припинити прийом лікарського засобу та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта у зв’язку з застосуванням лікарського засобу Розувастатин ІС розвинулася така серйозна реакція, як синдром Стівенса – Джонсона або DRESS-синдром, такому пацієнту відновлювати лікування препаратом не можна.

Расова належність

Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання експозиції розувастатину у пацієнтів

монголоїдної раси приблизно в 2 рази порівняно з представниками європеоїдної раси (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

Інгібітори протеази

Підвищену системну експозицію розувастатину спостерігали в осіб, які застосовували розувастатин супутньо з різними інгібіторами протеази у комбінації з ритонавіром. Слід оцінити як користь від зниження рівнів ліпідів за допомогою розувастатину у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози розувастатину у цієї групи пацієнтів. Одночасне застосування розувастатину з деякими інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза розувастатину не скоригована (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

Непереносимість лактози

Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Інтерстиціальна хвороба легень

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

Цукровий діабет

Деякі факти свідчать, що статини як клас підвищують рівень глюкози в крові та в деяких пацієнтів, яким загрожує високий ризик розвитку цукрового діабету в майбутньому, можуть спричиняти гіперглікемію такого рівня, за якого необхідне належне лікування цукрового 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 5,6–6,9 ммоль/л, індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м^2, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно з національними керівництвами.

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

Діти

Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ 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 «Фармакологічні властивості»). У клінічному дослідженні у дітей та підлітків, які приймали розувастатин протягом 52 тижнів, підвищення рівня КК > 10 × ВМН та симптоми з боку м’язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігали частіше порівняно з такими у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб протипоказаний в період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати належні засоби контрацепції.

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

Розувастатин потрапляє в молоко щурів. 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 впливу розувастатину на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами не проводили. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості розувастатину, малоймовірно, що лікарський засіб впливатиме на таку здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення в період лікування.

Спосіб застосування та дози.

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

Лікарський засіб Розувастатин ІС можна приймати у будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.

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, переведених на прийом розувастатину з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. При виборі початкової дози слід враховувати рівень холестерину в кожного окремого пацієнта та ризик серцево-судинних порушень у майбутньому, а також ймовірність розвитку небажаних реакцій. За необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні (див. розділ «Фармакологічні властивості»). З огляду на те, що на тлі застосування лікарського засобу в дозі 40 мг небажані реакції виникають частіше, ніж при менших дозах (див. розділ «Побічні реакції»), остаточно титрувати дозу до 40 мг варто лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних порушень (зокрема пацієнтам із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти мети лікування при застосуванні дози 20 мг і які перебуватимуть

під регулярним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»). На початку прийому лікарського засобу в дозі 40 мг рекомендований нагляд лікаря.

Профілактика серцево-судинних порушень

У дослідженні зниження ризику серцево-судинних подій розувастатин застосовували у дозі 20 мг на добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти літнього віку

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

Пацієнти з нирковою недостатністю

Пацієнтам із порушеннями функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Рекомендована початкова доза для пацієнтів із порушеннями функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) становить 5 мг. Доза 40 мг таким пацієнтам протипоказана. Застосування розувастатину пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Протипоказання»).

Пацієнти з порушеннями функції печінки

У пацієнтів із порушеннями функції печінки, що оцінювалися у 7 або менше балів за шкалою Чайлда – П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не спостерігали. Однак у пацієнтів із порушеннями у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда – П'ю системна експозиція зростала (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У таких пацієнтів доцільною є оцінка функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування розувастатину пацієнтам, які набрали більше 9 балів за шкалою Чайлда – П'ю, відсутній. Розувастатин протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній фазі (див. розділ «Протипоказання»).

Расова належність

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігали підвищену системну експозицію розувастатину (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Рекомендована початкова доза для пацієнтів монголоїдної раси становить 5 мг. Доза 40 мг таким пацієнтам протипоказана.

Генетичний поліморфізм

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

Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії

Рекомендована початкова доза для пацієнтів із факторами ризику розвитку міопатії становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Доза 40 мг протипоказана деяким із таких пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування

Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (в тому числі рабдоміолізу) зростає при супутньому застосуванні розувастатину з певними лікарськими засобами, які можуть підвищувати концентрацію розувастатину в плазмі крові внаслідок взаємодії з цими транспортними білками (наприклад з 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» та «Особливості застосування»). Якщо це можливо, слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів та у разі необхідності тимчасово перервати терапію розувастатином. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із розувастатином уникнути неможливо, слід ретельно оцінити співвідношення користь/ризик одночасного застосування лікарських засобів та відповідним чином відкоригувати дозу розувастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Застосування лікарського засобу дітям має проводити лише спеціаліст.

Діти та підлітки віком від 6 до 17 років (‹ II–V стадії розвитку за Таннером)

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 5–10 мг перорально 1 раз на добу. Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу в дозах понад 10 мг пацієнтам цієї популяції не досліджували.

• Звичайна доза для дітей віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5–20 мг перорально 1 раз на добу. Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу в дозах понад 20 мг пацієнтам цієї популяції не досліджували.

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 1 раз на добу.

Рекомендована початкова доза становить 5–10 мг 1 раз на добу залежно від віку, маси тіла та попереднього застосування статинів. Підвищувати дозу до максимальної – 20 мг 1 раз на добу – 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.

Досвід застосування розувастатину в дозах понад 20 мг пацієнтам цієї популяції обмежений.

Таблетки по 40 мг не застосовують дітям.

Діти віком до 6 років

Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу дітям віком до 6 років не вивчали. Тому лікарський засіб не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років.

Передозування.

Специфічного лікування передозування немає. Лікування має бути симптоматичним, у разі необхідності слід вживати підтримувальних заходів. Потрібно проводити моніторинг функції печінки та рівнів креатинкінази. Ефективність гемодіалізу малоймовірна.

Побічні реакції.

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

Нижче наведено профіль небажаних реакцій, пов'язаних із застосуванням розувастатину, за даними клінічних досліджень та великого досвіду післяреєстраційного застосування. Небажані реакції класифіковано за частотою та системно-органними класами.

За частотою небажані реакції розподілено таким чином: часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), невідомої частоти (неможливо оцінити за наявними даними).

З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; дуже рідко – поліневропатія, втрата пам'яті; частота невідома – периферична невропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні кошмари), міастенія гравіс.

З боку органу зору: частота невідома – очна форма міастенії.

З боку психіки: частота невідома – депресія.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – запор, нудота, абдомінальний біль; рідко – панкреатит; частота невідома – діарея.

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

З боку ендокринної системи: часто – цукровий діабет [частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози натще ≥ 5,6 ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м^2, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі)].

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

З боку системи крові та лімфатичної системи: рідко – тромбоцитопенія.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – свербіж, висип, кропив'янка; частота невідома – синдром Стівенса – Джонсона, індукована лікарським засобом реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром).

З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини: часто – міалгія; рідко – міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз, вовчакоподібний синдром, розрив м'язів; дуже рідко – артралгія; частота невідома – порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами, імуноопосередкована некротизуюча міопатія.

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 – набряк.

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

Вплив на нирки

Протеїнурію переважно канальцевого походження, виявлену в результаті аналізу за тест-смужками, спостерігали у пацієнтів, які застосовували розувастатин. Зміни вмісту білка у сечі від 0 або слідів до значення « » або більше спостерігали у < 1 % пацієнтів у деяких часових точках при застосуванні розувастатину у дозах 10 та 20 мг і у приблизно 3 % – у дозі 40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту білка у сечі від 0 або слідів до значення « » спостерігали при застосуванні розувастатину у дозі 20 мг. У більшості випадків вираженість протеїнурії зменшувалася або протеїнурія зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень на сьогодні не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На тлі застосування розувастатину відзначали випадки гематурії; за даними клінічних досліджень частота їх незначна.

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (зокрема міозит) та зрідка рабдоміоліз, у тому числі з гострою нирковою недостатністю, відзначали при застосуванні розувастатину в будь-яких дозах, особливо > 20 мг.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігали дозозалежне зростання рівня креатинкінази; у більшості випадків явище було незначним, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівень КК підвищений (> 5 × ВМН), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив на печінку

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, відзначали дозозалежне підвищення рівнів трансаміназ; у більшості випадків явище було незначним, асимптоматичним та тимчасовим.

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

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

Діти

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км. Старокиївської дороги, 40-А.