

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РОЗУЛІП®
(ROSULIP®)

Склад:

діюча речовина: розувастатин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5,34 мг, або 10,68 мг, або 21,36 мг, або 42,72 мг розувастатину цинку (що відповідає 5 мг, або 10 мг, або 20 мг, або 40 мг розувастатину відповідно);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, повідон, кросповідон, магнію стеарат, спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 5 мг: білого або майже білого кольору округлі, трохи двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням стилізованої літери Е з одного боку та номером 591 – з іншого, без або майже без запаху;

таблетки по 10 мг: білого або майже білого кольору округлі, трохи двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням стилізованої літери Е з одного боку та номером 592 – з іншого, без або майже без запаху;

таблетки по 20 мг: білого або майже білого кольору округлі, трохи двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням стилізованої літери Е та номером 593 з одного боку, без або майже без запаху;

таблетки по 40 мг: білого або майже білого кольору овальні, трохи двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням стилізованої літери Е та номером 594 з одного боку, без або майже без запаху.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, який регулює швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метил-глютарил-коензиму А в мевалонат, попередник холестерину.

Головною мішенню дії розувастатину є печінка, де відбувається синтез холестерину.

Розувастатин збільшує кількість печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин, збільшуючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, що призводить до посилення захоплення і катаболізму ЛПНЩ і, у свою чергу, призводить до пригнічення синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість ЛПНЩ та ЛПДНЩ.

Розувастатин зменшує підвищену кількість холестерину ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів, дещо збільшує кількість холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Він зменшує також кількість аполіпопротеїну В, холестерину неЛПВЩ, холестерину ЛПДНЩ, тригліцеридів ЛПДНЩ та дещо підвищує рівень аполіпопротеїну А-І. Розувастатин зменшує також співвідношення холестерину ЛПНЩ/холестерину ЛПВЩ, загального холестерину/холестерину ЛПВЩ, холестерину неЛПНЩ/холестерину ЛПВЩ та співвідношення аполіпопротеїну В/аполіпопротеїну А-І.

Терапевтичний ефект проявляється протягом 1 тижня після початку терапії розувастатином, через 2 тижні лікування ефект досягає 90 % максимально можливого. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні після початку лікування.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

C_{\max} розувастатину у плазмі крові досягається приблизно через 5 годин після перорального прийому. Біодоступність становить приблизно 20 %.

Розподіл.

Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Майже 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбуміном.

Метаболізм.

Розувастатин піддається обмеженому метаболізму (приблизно 10 %). Розувастатин є слабким субстратом для метаболізму ферментами системи цитохрому P450.

Головним ізоферментом, що бере участь у метаболізмі розувастатину, є CYP2C9.

Ферменти CYP2C19, CYP3A4 та CYP2D6 менш активні. Головними виявленими метаболітами розувастатину є N-дисметил та лактонові метаболіти. N-дисметил приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактонові метаболіти фармакологічно неактивні. Більше 90 % фармакологічної активності, направленої на пригнічення циркулюючої ГМГ-КоА-редуктази, забезпечується розувастатином.

Виведення.

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з фекаліями (включаючи абсорбований та неабсорбований розувастатин). Решта активної речовини виводиться із сечею. Майже 5 % виявляється у сечі у незміненому вигляді. Період напіввиведення 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 при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у процес печінкового захоплення розувастатину залучений мембранний переносник холестерину OATP-C. Переносник виконує важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність. Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно до дози. Після прийому декількох добових доз фармакокінетичні параметри не змінюються.

Особливі групи пацієнтів.

Вік і стать не мають клінічно значущого впливу на фармакокінетику розувастатину.

Етнічні групи. Порівняльні дослідження фармакокінетики розувастатину у хворих монголоїдної раси показали збільшення AUC та C_{\max} приблизно удвічі порівняно з показниками представників європеїдної раси, що проживають у Європі та Азії.

Впливу генетичних факторів та факторів навколишнього середовища на відмінності у фармакокінетичних параметрах не виявлено. Фармакокінетичний аналіз різних етнічних груп не виявив клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці пацієнтів, представників європеїдної та монголоїдної рас.

Хворі з нирковою недостатністю. У пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції нирок рівень концентрації розувастатину та N-дисметилу у плазмі крові суттєво 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. Рівноважна концентрація розувастатину у плазмі пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, була приблизно на 50 % вищою, ніж у здорових добровольців.

Хворі з печінковою недостатністю. Серед хворих з різним ступенем печінкової недостатності не виявлено збільшення періоду напіввиведення розувастатину, якщо бал за шкалою Чайлд-П'ю не перевищував 7. Однак у двох пацієнтів з балами 8 та 9 за шкалою Чайлд-П'ю спостерігалось подовження періоду напіввиведення щонайменше удвічі.

Досвід застосування розувастатину пацієнтам з балом вище 9 за шкалою Чайлд-П'ю відсутній.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії

Дорослим, підліткам та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (типу Іа, за винятком сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії) або змішаною дисліпідемією (типу ІІв) як

доповнення до дієти, коли дотримання дієти та застосування інших немедикаментозних засобів (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) є недостатнім.

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

Профілактика серцево-судинних порушень

Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення (див. розділ «Фармакодинаміка»), як доповнення до корекції інших факторів ризику.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- пацієнтам з активним захворюванням печінки, в тому числі стійкими підвищеннями сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-якими підвищеннями трансаміназ у сироватці, що втричі перевищують верхню межу норми (ВМН);
- тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- міопатія;
- одночасне застосування циклоспорину;
- дитячий вік;
- жінкам репродуктивного віку, які не застосовують ефективних методів контрацепції.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам, які мають підвищений ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу. Такими факторами є:

- ниркова недостатність середнього ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність спадкових захворювань м'язів в індивідуальному або сімейному анамнезі;
- міотоксичність, спричинена іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами в анамнезі;
- зловживання алкоголем;
- стани, які можуть призвести до підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові;
- належність до монголоїдної раси;
- одночасне застосування фібратів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив супутніх препаратів на розувастатин

Інгібітори транспортних білків

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, в тому числі печінкового транспортера захоплення ОАТР1В1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування Розуліпу® з лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрацій 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 препарату Розуліп® та циклоспорину значення АUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Розуліп® протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування не впливало на концентрації циклоспорину у плазмі крові.

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати експозицію розувастатину (див. таблицю 2). Наприклад, у дослідженні фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням АUC та C_{max} розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування препарату Розуліп® та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози препарату Розуліп®, виходячи з очікуваного

зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 2).

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби

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

Виходячи з даних спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижувальні дози (> або рівні 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) збільшують ризик міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА, імовірно, за рахунок того, що вони можуть спричинити міопатію, коли їх застосовувати окремо. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід розпочинати терапію з дози 5 мг.

Езетиміб

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

Антацидні препарати

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

Еритроміцин

Одночасне застосування препарату Розуліп® 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 Розуліп® з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозиції розувастатину, дозу препарату Крестор потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція препарату (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування Розуліпу® слід починати з дози 5 мг один раз на добу. Максимальну добову дозу препарату Розуліп® 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 препаратом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзилом доза Розуліпу® становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні з комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 раза), При одночасному застосуванні з циклоспорином – 5 мг (збільшення в 7,1 раза).

Таблиця 2

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину (AUC; у порядку зменшення величини) за опублікованими даними клінічних досліджень

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Циклоспорин від 75 мг двічі на добу до 200 мг двічі на добу, 6 місяців	10 мг один раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 раза
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг один раз	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза

на добу, 8 днів		
Симепривір 150 мг один раз на добу, 7 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,8 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Елтромбопак 75 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раза
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раза
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг двічі на добу	Не відомо	↑ 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза **
Езетиміб 10 мг один раз на добу, 14 днів	10 мг один раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раза **
Фозампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Алеглітазар 0,3 мг, 7 днів	40 мг, 7 днів	↔
Силімарин 140 мг тричі на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Фенофібрат 67 мг тричі на добу, 7 днів	10 мг, 7 днів	↔
Рифампін 450 мг один раз на добу, 7 днів	20 мг, одноразова доза	↔
Кетоконазол 200 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↔
Флуконазол 200 мг один раз на добу, 11 днів	80 мг, одноразова доза	↔
Еритроміцин 500 мг чотири рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ 20%
Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ 47%

* Дані, зазначені як зміна в х разів, являють собою співвідношення між застосуванням розувастатину у комбінації та окремо. Дані, зазначені 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 препарату Розуліп®, у таблиці подано найбільш значуще співвідношення.

Вплив розувастатину на сунутні лікарські засоби

Антагоністи вітаміну К

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

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування препарату Розуліп® та пероральних контрацептивів призводило до підвищення АUC 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 Розуліп® та ГЗТ, немає, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак комбінація широко застосовувалася жінкам у рамках клінічних досліджень і переносилася добре.

Інші лікарські засоби

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

Фузидієва кислота:

Ризик міопатії, в тому числі рабдоміолізу, може зростати при супутньому застосуванні фузидієвої кислоти зі статинами.

Лопінавір/ритонавір

У фармакологічному дослідженні супутнє застосування Розуліпу® 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 АUC₍₀₋₂₄₎ та C_{max} для розувастатину відповідно. Взаємодія між Розуліпом® та іншими інгібіторами протеази не вивчалась.

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 Розуліпу®, 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 ході спостереження слід регулярно перевіряти функцію нирок.

Вплив на скелетну мускулатуру

Порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та зрідка рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які приймали Розуліп® у будь-яких дозах, особливо більше 20 мг. Поодинокі випадки рабдоміолізу відзначалися при застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Не можна виключати можливість фармакодинамічної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), 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 Розуліпу®, у постмаркетинговому періоді була вищою при дозі 40 мг. Є повідомлення про рідкісні випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії, що клінічно проявляється стійкою проксимальною м'язовою слабкістю і підвищенням рівня сироваткової креатинкінази, під час лікування або після припинення лікування статинами, включаючи розувастатин. У такому разі можуть бути необхідними додаткові нейром'язові і серологічні дослідження, лікування імуносупресивними препаратами.

Рівень креатинкінази

Рівень креатинкінази (КК) не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або у разі можливих альтернативних причин підвищення КК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо початкові 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 початкове значення КК більше ніж у 5 разів перевищує ВМН, застосування препарату починати не слід.

Перед початком лікування

Розуліп®, як і решту інгібіторів 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 рівнів препарату у плазмі крові (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»);

– супутнє застосування фібратів.

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

У період лікування

Пацієнтів слід попросити негайно повідомляти про м'язовий біль, слабкість або судоми невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або лихоманкою. У таких пацієнтів потрібно вимірювати рівні КК. Застосування препарату слід припинити, якщо рівні КК значно підвищені (>5 x разів вище ВМН) або якщо симптоми з боку м'язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівні КК ≤ 5 x ВМН). У разі зникнення симптомів та повернення рівня КК до норми можна поновити терапію препаратом Крестор або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярно перевіряти рівні КК в асимптоматичних пацієнтів немає потреби. Дуже рідко повідомлялося про випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, у тому числі розувастатином. Клінічними проявами ІОНМ є слабкість проксимальних м'язів та підвищення рівня креатинкінази 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 Розуліп® та супутні препарати. Однак підвищення частоти міозиту та міопатії відзначалося у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі гемфіброзил, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА. Тому застосовувати Розуліп® у комбінації з гемфіброзилем не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні препарату Розуліп® у комбінації з фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно з потенційними ризиками, пов'язаними з 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»).

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

Вплив на печінку

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

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

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

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

Раса

Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси приблизно вдвічі порівняно з європейцями. Для таких пацієнтів необхідна корекція дозування препарату Розуліп® (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»). Для пацієнтів азійської раси початкова доза Розуліпу® повинна бути 5 мг. Підвищена концентрація розувастатину у плазмі крові була помічена в азійських пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Слід взяти до уваги збільшену системну експозицію при лікуванні пацієнтів монголоїдної раси, у яких гіперхолестеринемія не контролюється адекватно дозами до 20 мг.

Інгібітори протеази

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

Непереносимість лактози

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

Інтерстиціальна хвороба легень

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

Цукровий діабет

Деякі факти свідчать, що статини підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів, яким загрожує високий ризик розвитку діабету в майбутньому, можуть спричинити гіперглікемію такого рівня, при якому необхідне належне лікування діабету. Цю загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, і тому вона не має бути підставою для припинення терапії статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6-6,0 ммоль/л, ІМТ >30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно з національними інструкціями.

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

Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, при застосуванні розувастатину спостерігалася зростання HbA_{1c} та рівнів глюкози у сироватці крові. У деяких випадках ці показники можуть перевищувати граничне значення для діагностики цукрового діабету, насамперед у пацієнтів з високим ризиком розвитку діабету.

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

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.

У клінічному дослідженні у дітей та підлітків, які приймали розувастатин протягом 52 тижнів, підвищення рівня КК >10 разів вище ВНМ та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше порівняно з такими у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Розуліп® протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Жінкам, репродуктивного віку слід використовувати належні засоби контрацепції.

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

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 препаратом Розуліп®, слід рекомендувати утриматися від годування груддю. Даних щодо проникнення препарату в грудне молоко у людини немає (див. розділ «Протипоказання»).

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

Досліджень впливу препарату Розуліп® на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводили. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості препарату, малоймовірно, що Розуліп® чинитиме вплив на таку здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення у період лікування.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої слід дотримуватись і протягом лікування. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, дотримуючись діючих узгоджених рекомендацій.

Розуліп® можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.

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

Лікування гіперхолестеринемії

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

Профілактика серцево-судинних порушень

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

Застосування пацієнтам літнього віку

Рекомендована початкова доза для пацієнтів віком понад 70 років становить 5 мг. Інша корекція дози залежно від віку не потрібна.

Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок

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

Дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки

Не спостерігалось зростання системної експозиції розувастатину у пацієнтів з показником 7 балів 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 пацієнтам з показником 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю відсутній. Розуліп® протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки спостерігалось підвищення експозиції розувастатину, тому їм застосовувати Розуліп® у дозі вище 10 мг слід з обережністю.

Раса

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

Дозування для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії.

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

Доза 40 мг протипоказана деяким із таких пацієнтів.

Максимальна добова доза становить 20 мг.

Генетичний поліморфізм

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

Розувастатин є субстратом для різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (включаючи рабдоміоліз) підвищується при одночасному прийомі Розуліпу® разом з певними лікарськими засобами, здатними підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі крові через взаємодію з цими транспортними білками (такими як циклоспорин та деякі інгібітори протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атаназавіром, лопінавіром та/або типранавіром). У разі можливості необхідно розглянути альтернативне лікування і, якщо необхідно, тимчасово припинити лікування Розуліпом®. У ситуаціях, коли одночасного введення цих лікарських засобів разом із Розуліпом® уникнути неможливо, потрібно зважувати всі переваги та ризики супутнього лікування та ретельно підбирати дозу Розуліпу®.

Діти.

Застосування препарату дітям має проводити лише спеціаліст.

Застосовувати дітям та підліткам віком від 10 до 17 років (хлопчики на стадії розвитку II та вище за Таннером та дівчата, в яких менструації почалися щонайменше рік тому).

Звичайна початкова добова доза для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5 мг на добу. Препарат зазвичай приймати перорально в дозах від 5 мг до 20 мг один раз на добу. Підвищувати дозу слід відповідно до індивідуальної відповіді дитини на лікування та переносимості препарату, дотримуючись рекомендацій щодо лікування дітей (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії розувастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом лікування. Безпека та ефективність лікарського засобу у дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджувалися.

Таблетки по 40 мг не застосовувати дітям.

Діти віком до 10 років

Досвід лікування дітей віком до 10 років обмежений застосуванням препарату невеликій кількості пацієнтів (віком від 8 до 10 років) із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. Таким чином, розувастатин не рекомендується застосовувати дітям віком до 10 років.

Передозування.

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

Побічні реакції.

Небажані явища, що відзначаються при застосуванні Розуліп®, зазвичай легкі та тимчасові.

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

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

Ендокринні розлади: цукровий діабет¹.

Психічні розлади: депресія.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, поліневропатія, втрата пам'яті; периферична невропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні кошмари).

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

З боку шлунково-кишкового тракту: запор, нудота, абдомінальний біль, панкреатит, діарея.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових трансаміназ, жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, висип, кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона.

З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини: міалгія, міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз, артралгія, порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами, імуноопосередкована некротизуюча міопатія.

З боку нирок та сечовидільної системи: гематурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

Загальні розлади та стан місця введення: астенія, набряк.

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

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

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували Розуліп®. Зміни вмісту білка у сечі від нуля або слідів до значення ++ або більше спостерігалися в <1 % пацієнтів у деяких часових точках у ході застосування препарату в дозах 10 та 20 мг і приблизно у 3 % – при дозі 40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту від нуля або слідів до значення + спостерігалися при дозі 20 мг. У більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних 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 Розуліп® відзначено випадки гематурії; за даними клінічних досліджень частота її мала.

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (в тому числі міозит), та зрідка рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю або без неї були відзначені при застосуванні будь-яких доз Розуліпу®, особливо при дозах > 20 мг.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалася дозозалежне зростання рівнів КК; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КК підвищені (>5 разів вище 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, відзначалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. При застосуванні розувастатину також відзначалося підвищення рівнів НbА1с.

На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:

Розлад статевої функції.

Окремі випадки інтерстиціальної хвороби легень, особливо при тривалому застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

Діти

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Для дозування 5 мг:

1165, м. Будапешт, вул. Бекеньфелді, 118-120, Угорщина.

Для дозування препарату 10 мг, 20 мг та 40 мг:

9900, м. Керменд, вул. Матяш кірай, 65, Угорщина.

1165, м. Будапешт, вул. Бекеньфелді, 118-120, Угорщина.