

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ®
(ROSUVASTATIN SANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: розувастатин;

1 таблетка містить 5 мг або 10 мг, або 20 мг розувастатину (у вигляді розувастатину кальцію);

допоміжні речовини: лактоза безводна, кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрочисталічна силікатизована, крохмаль кукурудзяний, тальк, натрію стеарилфумарат; оболонка: гіпромелоза, маніт (Е 421), макрогол 6000, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг: круглі світло-коричневі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «RSV 5» з одного боку;

таблетки по 10 мг: круглі коричневі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «RSV 10» з одного боку;

таблетки по 20 мг: круглі коричневі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «RSV 20» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Розувастатин є селективним та конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А у мевалонат, попередник холестерину. Первинним місцем дії розувастатину є печінка – цільовий орган для зниження рівня холестерину. Розувастатин збільшує кількість рецепторів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, що, у свою чергу, призводить до пригнічення синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість ЛПНЩ та ЛПДНЩ. Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину (ХС) та тригліцеридів (ТГ) та підвищує рівень холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він також зменшує кількість аполіпропротеїну В (АпоВ), ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень аполіпропротеїну А-І (АпоА-І). Розувастатин також знижує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ та ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення АпоВ/АпоА-І.

Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку терапії, а через 2 тижні лікування ефект досягає 90 % від максимально можливого. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні і після цього постійно зберігається.

Фармакокінетика.

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

Розподіл. Розувастатин значним чином захоплюється печінкою, яка є основним місцем синтезу холестерину та кліренсу ХС-ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Близько 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми крові, переважно з альбуміном.

Метаболізм. Розувастатин зазнає незначного метаболізму (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* з використанням гепатоцитів людини свідчать, що розувастатин є слабким субстратом для метаболізму на основі ферментів цитохрому P450. Основним задіяним ізоферментом є CYP2C9, децю меншу роль відіграють 2C19, 3A4 та 2D6. Основними визначеними метаболітами є N-десметиловий та лактоновий метаболіти. N-десметил-метаболіт приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактоновий метаболіт вважається клінічно неактивним. На розувастатин припадає більше 90 % активності циркулюючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.

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

Лінійність. Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно до дози. При багаторазовому щоденному застосуванні параметри фармакокінетики не змінюються.

Особливі групи пацієнтів.

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

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

Порушення функції нирок. У дослідженні пацієнтів з різним ступенем порушення функції нирок змін плазмових концентрацій розувастатину або N-десметил-метаболіту в осіб зі слабкою чи помірною недостатністю відзначено не було. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) плазмові концентрації розувастатину були в 3 рази вищими, а рівні N-десметил-метаболіту – в 9 разів вищими, ніж у здорових добровольців. Рівноважні плазмові концентрації розувастатину у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, були приблизно на 50 % вищими, ніж у здорових добровольців.

Порушення функції печінки. У дослідженні пацієнтів з різним ступенем порушення печінкових функцій ознак підвищеної експозиції розувастатину не було виявлено у пацієнтів, стан яких оцінювався у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю. Однак у двох пацієнтів, які набрали 8 та 9 за шкалою Чайлда-П'ю, системна експозиція була щонайменше вдвічі вища, 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 з участю транспортних білків OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів із генетичним поліморфізмом SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. При окремих формах поліморфізму SLCO1B1 c.521CC та ABCG2 c.421AA експозиція розувастатину (AUC) підвищена порівняно із генотипами SLCO1B1 c.521TT або ABCG2 c.421CC. Спеціальне генотипування у клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам із таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу препарату.

Діти. 2 фармакокінетичні дослідження щодо розувастатину у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 10 до 17 років та від 6 до 17 років (усього 214 пацієнтів) показали, що експозиція препарату у дітей подібна до експозиції у дорослих пацієнтів або нижча. Експозиція розувастатину щодо дози та часу була передбачувана протягом дворічного періоду.

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 Іб) як доповнення до дієтотерапії, коли дієта або інші немедикаментозні методи лікування (наприклад, фізичні вправи, зниження маси тіла) виявляються недостатніми.

При гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії, як доповнення до дієти та інших заходів для зниження вмісту ліпідів (наприклад, аферезу ліпопротеїнів низької щільності) або у випадках, коли проведення такої терапії недоцільне.

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

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

До факторів такого ризику належать:

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив супутніх препаратів на розувастатин.

Інгібітори транспортних білків. Розувастатин є субстратом для певних транспортних білків, включаючи OATP1B1, що забезпечує печінковий транспорт, та ефлюксного переносника BCRP. Одночасне введення розувастатину з лікарськими засобами – інгібіторами цих транспортних білків може спричинити підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. Таблицю 1).

Циклоспорин. При одночасному застосуванні розувастатину та циклоспорину значення AUC (площа під кривою) розувастатину було в середньому в 7 разів вище від значення у здорових

добровольців. Концентрація циклоспорину у плазмі крові при цьому не змінювалась. Розувастатин протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин. Супутнє застосування не впливало на концентрації циклоспорину у плазмі крові.

Інгібітори протеази. Хоча точний механізм взаємодії невідомий, при одночасному прийомі інгібіторів протеази можливе значне зростання показників впливу розувастатину. Відомо, що при одночасному застосуванні розувастатину здоровим добровольцям у дозі 10 мг та комбінованого препарату, що містить два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру), спостерігалось зростання показника $AUC_{(0-24)}$ розувастатину у стані динамічної рівноваги в рази, а показника C_{max} – у 7 разів. Таким чином, одночасне застосування розувастатину у терапії ВІЛ-пацієнтів, які отримують інгібітори протеази, не рекомендоване. Одночасне застосування розувастатину та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози препарату, виходячи з очікуваного зростання експозиції розувастатину.

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби. Одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу призводить до збільшення значень показників C_{max} та AUC розувастатину в 2 рази. Виходячи із даних спеціальних досліджень, з фенофібратом не очікується фармакокінетично значущої взаємодії, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ніацин (нікотинова кислота) у гіполіпідемічних дозах ($>$ або рівні 1 г/добу) підвищують ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливо, тому, що вони здатні призводити до міопатії і при застосуванні окремо. Застосування препарату у дозі 40 мг протипоказане при одночасному прийомі фібратів. Прийом препарату таким пацієнтам рекомендовано розпочинати з дози 5 мг на добу.

Езетиміб. Одночасне застосування розувастатину в дозі 10 мг та езетимібу 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 рази. Не можна виключати фармакодинамічної взаємодії між розувастатином та езетимібом, що може призвести до небажаних явищ.

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

Еритроміцин. Одночасне застосування розувастатину та еритроміцину призводить до зниження значення $AUC_{(0-t)}$ на 20 %, а значення C_{max} розувастатину – на 30 %. Така взаємодія, імовірно, є результатом посилення моторики кишечника, зумовленого прийомом еритроміцину.

Ферменти системи цитохрому P450. Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать про те, що розувастатин не завдає ані інгібуючого, ані стимулювального впливу на ізоферменти системи цитохрому P450. До того ж розувастатин є слабким субстратом для цих ізоферментів. Не спостерігалось клінічно значущої взаємодії між розувастатином та флуконазолом (інгібітором ферментів CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором ферментів CYP2A6 та CYP3A4).

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину. Коли необхідно застосовувати розувастатин разом з іншими лікарськими засобами, що підвищують його експозицію, дози розувастатину слід коригувати. Слід починати з дози 5 мг 1 раз на добу, якщо очікується зростання експозиції (AUC) приблизно в 2 рази або більше. Максимальна добова доза розувастатину має бути скоригована таким чином, щоб очікувана експозиція не перевищувала концентрацію, що відзначається тоді, коли прийом добової дози 40 мг розувастатину відбувається у разі відсутності взаємодії з лікарськими засобами. Наприклад, доза 5 мг розувастатину при одночасному застосуванні з циклоспорином (збільшення експозиції в 7,1 рази), доза 10 мг розувастатину при одночасному застосуванні з комбінацією

ритонавір/атазанавір (збільшення у 3,1 раза), та доза 20 мг розувастатину при одночасному застосуванні з гемфіброзілом (збільшення в 1,9 раза).

Таблиця 1

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину (AUC; у порядку зниження)

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміна AUC розувастатину*
Циклоспорин, від 75 мг двічі на добу до 200 мг двічі на добу, 6 місяців	10 мг 1 раз на добу, 10 днів	7,1 раза ↑
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу, 8 днів	10 мг, разова доза	3,1 раза ↑
Симепривір 150 мг 1 раз на добу, 7 днів	10 мг, разова доза	2,8 раза ↑
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг 1 раз на добу, 7 днів	2,1 раза ↑
Клопідогрель доза навантаження 300 мг, подальша доза – 75 мг 1 раз на добу	20 мг, разова доза	2 раза ↑
Гемфіброзіл 600 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	1,9 раза ↑
Елтромбопаг 75 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, разова доза	1,6 раза ↑
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу, 7 днів	1,5 раза ↑
Типранавір 500 мг /ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів	10 мг, разова доза	1,4 раза ↑
Дронедарон 400 мг двічі на добу	Дані відсутні	1,4 раза ↑
Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, разова доза	1,4 раза** ↑
Езетиміб 10 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу, 14 днів	1,2 раза** ↑
Фозампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 8 днів	10 мг, разова доза	↔
Алеглітазар 0,3 мг, 7 днів	40 мг, 7 днів	↔
Силімарин 140 мг тричі на добу, 5 днів	10 мг, разова доза	↔
Фенофібрат 67 мг тричі на добу, 7 днів	10 мг 7 днів	↔
Рифампін 450 мг 1 раз на добу, 7 днів	20 мг, разова доза	↔
Кетоконазол 200 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	↔
Флуконазол 200 мг 1 раз на добу, 11 днів	80 мг, разова доза	↔
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу 7 днів	80 мг, разова доза	20 % ↓
Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів	20 мг, разова доза	47 % ↓

* Дані, представлені як зміна в «х» разів, являють собою співвідношення між застосуванням розувастатину у комбінації та окремо. Дані, 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, в таблиці подано найбільш значуще співвідношення.

Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби.

Антагоністи вітаміну К. Як і у випадку застосування інших препаратів – інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку терапії або при підвищенні дози розувастатину у пацієнтів, які одночасно отримують препарати-антагоністи вітаміну К (наприклад, варфарин або інші кумаринові антикоагулянти), можливе підвищення Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Відміна терапії із застосуванням розувастатину або зниження дози можуть забезпечити зниження показника МНВ. У таких випадках рекомендується належний моніторинг показників

МНВ як на початку лікування розувастатином, так і після припинення або при подальшій зміні його дозування.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ). Одночасний прийом розувастатину та протизаплідних засобів для перорального застосування призводить до зростання значення АUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення концентрації у плазмі крові слід враховувати при виборі відповідної дози протизаплідного засобу для перорального застосування. Фармакокінетичні дані щодо прийому розувастатину на тлі гормонозамісної терапії (ГЗТ) відсутні, отже, аналогічний вплив не виключений. Однак подібну комбінацію широко застосовували жінкам, включеним до клінічних досліджень, та вона добре переносилась.

Інші лікарські засоби.

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

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

Лопінавір/ритонавір. У фармакологічному дослідженні супутнє застосування розувастатину та комбінованого препарату, що містив два інгібітори протеази (лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг), у здорових добровольців асоціювалося з приблизно дворазовим та п'ятиразовим збільшенням показників рівноважного АUC₍₀₋₂₄₎ та C_{max} для розувастатину відповідно. Взаємодію між розувастатином та іншими інгібіторами протеази не вивчали.

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

Якщо системне застосування фузидової кислоти є необхідним, лікування розувастатином слід припинити на час застосування фузидової кислоти (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Особливості застосування.

Порушення з боку нирок.

Протеїнурія канальцевого походження, визначена за результатами аналізу, спостерігалася при застосуванні розувастатину у високих дозах, особливо по 40 мг, хоча у більшості випадків порушення мали тимчасовий та непостійний характер. Доведено, що протеїнурія не є свідченням розвитку гострого або прогресування існуючого захворювання нирок. Частота серйозних випадків порушень з боку нирок зростає при прийомі препарату у дозі 40 мг. При призначенні препарату у дозі 40 мг до програми стандартного моніторингу необхідно обов'язково включити перевірку ниркових функцій.

Порушення з боку скелетних м'язів.

Порушення з боку скелетних м'язів, такі як міалгія, міопатія та зрідка рабдоміоліз, спостерігалися на тлі прийому пацієнтами розувастатину у будь-яких дозах, найчастіше при прийомі у дозах > 20 мг. Дуже рідко повідомлялося про випадки рабдоміолізу при комбінованому застосуванні езетимібу та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Не виключена фармакодинамічна взаємодія, отже, при комбінованому застосуванні препаратів необхідна особлива обережність.

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота випадків рабдоміолізу на тлі прийому розувастатину зростає при його застосуванні у дозі 40 мг.

Визначення рівня креатинкінази.

Визначення рівня креатинкінази (КК) не слід проводити після значних фізичних навантажень або при наявності інших імовірних причин підвищення рівня КК, що може ускладнювати інтерпретацію отриманих результатів. У випадку значного підвищення рівня КК до початку терапії ($> 5 \times \text{ВМН}$) повторне визначення для перевірки отриманого результату слід провести через 5-7 днів. Якщо результати повторного аналізу підтверджують попередній результат – підвищення рівня КК $> 5 \times \text{ВМН}$, лікування розпочинати не слід.

До початку терапії.

Розувастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, з обережністю слід застосовувати у терапії пацієнтів, схильних до міопатії/рабдоміолізу. Факторами ризику розвитку міопатії/рабдоміолізу є: порушення функцій нирок, гіпотиреоз, наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових захворювань м'язів, наявність в анамнезі випадків м'язової токсичності при застосуванні інших препаратів-інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів, хронічний алкоголізм, вік > 70 років, ситуації, в яких можливе підвищення концентрації препарату у плазмі крові, одночасне застосування фібратів. При призначенні препарату таким пацієнтам слід ретельно зважити співвідношення ризику, зумовленого терапією, та можливої користі; рекомендований постійний клінічний моніторинг. У випадку значного підвищення рівня КК до початку терапії ($> 5 \times \text{ВМН}$) лікування розпочинати не слід.

У період терапії.

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

Дуже рідко повідомлялося про випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, у тому числі розувастатином. Клінічними проявами ІОНМ є слабкість проксимальних м'язів та підвищення рівня креатинкінази у сироватці крові, що зберігається навіть після припинення застосування статинів. У такому разі можуть бути необхідні додаткові нейро-м'язові і серологічні дослідження, лікування імуносупресивними препаратами.

У клінічних дослідженнях не було отримано доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин та супутні препарати. Однак відзначено підвищення частоти випадків міозитів та міопатії серед пацієнтів, які отримували інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом з похідними фіброевої кислоти, у тому числі гемфіброзил, циклоспорином, препаратами нікотинової кислоти, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при одночасному застосуванні разом з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Таким чином, одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу не рекомендоване. Користь від впливу на подальше зниження рівня ліпідів при одночасному прийомі розувастатину та фібратів або ніацину слід всебічно зважувати з огляду на потенційний ризик подібного комбінованого застосування. Призначення препарату у дозі 40 мг при одночасному прийомі фібратів протипоказане.

Розувастатин не слід застосовувати одночасно з препаратами для системного застосування, що містять фузидову кислоту, та протягом 7 днів після припинення застосування фузидової кислоти. Пацієнтам, для яких системне застосування фузидової кислоти є необхідним, слід припинити

прийом статинів на цей період. Повідомлялося про випадки рабдоміолізу (включаючи рідкісні летальні випадки) у пацієнтів, які приймали фузидову кислоту в комбінації зі статинами. Пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря, якщо вони помічають у себе симптоми слабкості м'язів або при появі болю у м'язах.

Терапію статином можна відновити через 7 днів після прийому останньої дози фузидової кислоти.

У виняткових випадках, якщо потрібне пролонговане системне застосування фузидової кислоти, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, необхідність одночасного застосування розувастатину та фузидової кислоти слід детально розглядати в кожному конкретному випадку під ретельним наглядом лікаря.

Розувастатин не слід застосовувати у терапії пацієнтів у разі серйозних випадків гострого стану, характерного для міопатії, або стану, що провокує розвиток ниркової недостатності, зумовленої рабдоміолізом (наприклад, при сепсисі, артеріальній гіпотензії, проведенні обширного хірургічного втручання, травмах, порушеннях обміну речовин, ендокринних порушеннях, порушеннях електролітного балансу високого ступеня тяжкості або при неконтрольованій епілепсії).

Порушення з боку печінки.

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

Рекомендовано проводити аналізи для визначення функцій печінки до початку, а також через 3 місяці після початку терапії. Подальший прийом розувастатину слід відмінити або зменшити дозу препарату у випадках, коли рівень сироваткових трансаміназ більш ніж у 3 рази перевищує верхню межу норми. Частота повідомлень про серйозні порушення з боку печінки (проявами яких переважно є підвищення рівня печінкових трансаміназ) у післяреєстраційному періоді є вищою на тлі прийому препарату у дозі 40 мг.

При наявності у пацієнта вторинної гіперхолестеринемії внаслідок гіпотиреозу або нефротичного синдрому основне захворювання слід вилікувати до початку терапії розувастатином.

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 розувастатином розвивається серйозне ураження печінки з клінічною симптоматикою та/або гіпербілірубінемією чи жовтяницею, слід негайно припинити прийом препарату. Якщо інших причин не виявлено, не поновлювати лікування розувастатином.

Раса.

У дослідженнях фармакокінетики спостерігалось зростання системної експозиції та концентрації розувастатину у плазмі крові пацієнтів монголоїдної раси порівняно з європейцями. Для таких пацієнтів необхідна корекція дозування розувастатину; початкова доза препарату повинна бути 5 мг. 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 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 розувастатину у пацієнтів з ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози препарату у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування розувастатину разом з інгібіторами протеази не

рекомендоване, якщо доза розувастатину не скоригована (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інтерстиціальне захворювання легенів.

Є повідомлення про окремі випадки розвитку інтерстиціального захворювання легенів на тлі прийому деяких препаратів із групи статинів, особливо при проведенні тривалої терапії. Ознаками захворювання може бути задишка, непродуктивний кашель та погіршення загального стану здоров'я (втомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). При підозрі на розвиток інтерстиціального захворювання легенів терапію із застосуванням статинів слід відмінити.

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 керівництвами.

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

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

У дослідженнях було показано, що розувастатин як монотерапія не спричиняє зниження базової концентрації кортизолу у плазмі крові і не впливає на резерв надниркових залоз. Необхідна обережність у разі одночасного застосування розувастатину 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.

У дослідженнях у дітей та підлітків, які приймали розувастатин протягом 52 тижнів, підвищення рівня КК > 10×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»).

Непереносимість лактози.

Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, дефіцит лактази або порушення засвоєння глюкози-галактози, не слід призначати цей лікарський засіб.

Цей лікарський засіб містить натрій. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування розувастатину у період вагітності або годування груддю протипоказане.

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати надійні протизаплідні засоби.

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

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

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

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

Дослідження щодо впливу розувастатину на здатність керувати автотранспортними засобами або іншими механізмами не проводили. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення у період лікування.

Спосіб застосування та дози.

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

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

Таблетку не слід розжовувати або подрібнювати. Таблетку ковтають цілою, запиваючи водою.

Лікування гіперхолестеринемії.

Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально 1 раз на добу для пацієнтів, які не отримували препаратів групи статинів раніше, або пацієнтів, які отримували раніше інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. При виборі початкової дози слід враховувати індивідуальні показники, такі як рівень холестерину та ризик серцево-судинних порушень у майбутньому, а також імовірність розвитку небажаних реакцій. Коригування дози з її підвищенням у разі необхідності здійснюється через 4 тижні. Через підвищення частоти виникнення побічних реакцій підвищення дози до 40 мг рекомендується винятково при лікуванні пацієнтів із гіперхолестеринемією високого ступеня тяжкості, при високому ризику виникнення серцево-судинних порушень (зокрема у хворих із сімейною гіперхолестеринемією), коли прийом препарату у дозі 20 мг на добу не забезпечує бажаного результату, за умови проведення регулярного лікарського нагляду.

Профілактика порушень з боку серцево-судинної системи.

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

Пацієнти літнього віку.

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

Пацієнти із нирковою недостатністю.

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

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

Пацієнти із порушеннями функції печінки.

У пацієнтів із порушеннями функції печінки, що оцінювалися у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не спостерігалось. Однак в осіб

із порушеннями у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю системна експозиція зростала. У таких пацієнтів доцільною є оцінка функції нирок. Досвід застосування препарату пацієнтам, які набрали більше 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю, відсутній. Розувастатин протипоказаний пацієнтам з активними захворюваннями печінки.

Раса.

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція препарату. Рекомендована початкова доза у терапії таких пацієнтів становить 5 мг.

Генетичний поліморфізм.

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

Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії.

Рекомендована початкова доза у терапії пацієнтів, схильних до міопатії, повинна становити 5 мг.

Супутнє застосування.

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

Діти.

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

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

Діти віком до 10 років.

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

Передозування.

У випадку передозування пацієнту слід надати симптоматичне лікування, за потребою провести підтримувальну терапію. Необхідний моніторинг функцій печінки та рівня креатинкінази. Проведення гемодіалізу, імовірно, є недоцільним.

Побічні реакції.

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

За частотою небажані реакції розподілені таким чином: часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто

($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), невідомої частоти (неможливо оцінити за наявними даними).

З боку крові: рідко – тромбоцитопенія.

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

З боку ендокринної системи: часто – цукровий діабет¹.

З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; дуже рідко – полінейропатія, втрата пам'яті; частота невідома – периферична нейропатія, порушення сну, в тому числі безсоння та нічні кошмари.

Психічні розлади: частота невідома – депресія.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Вплив на нирки: при прийомі розувастатину спостерігалася протеїнурія канальцевого походження, визначена за результатами аналізу. Зростання вмісту білка в сечі від повної відсутності або незначної кількості до ++ та більше на різних етапах терапії спостерігалася у

< 1 % пацієнтів при отриманні препарату у дозі 10 та 20 мг та приблизно у 3 % пацієнтів при отриманні препарату у дозі 40 мг. Незначне підвищення вмісту від повної відсутності або незначної кількості до + спостерігалася і при отриманні препарату у дозі 20 мг. У більшості випадків прояви протеїнурії знижувалися або зникали самостійно на тлі продовження терапії. За даними досліджень та постмаркетингових спостережень на даний час не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок. На тлі застосування препарату відзначено випадки гематурії; за даними досліджень частота її мала.

Вплив на скелетну мускулатуру: ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (у тому числі міозит), та зрідка рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю чи без неї були відзначені при застосуванні будь-яких доз розувастатину, особливо при дозах > 20 мг.

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

Вплив на печінку: як і при прийомі інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, підвищення активності трансаміназ, залежно від дози, спостерігалася у невеликої кількості пацієнтів, які отримували розувастатин. У більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. При застосуванні розувастатину також відзначалося підвищення рівнів HbA1c.

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

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

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

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

Діти.

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері; по 4 (7 × 4) блістери у картонній коробці.

По 10 таблеток у блістері; по 3 (10 × 3) або 6 (10 × 6), або 10 (10 × 10) блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Лек Фармацевтична компанія д. д.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Веровшкова 57, Любляна 1526, Словенія (*виробництво in bulk, тестування, пакування, випуск серії*);

Трімліні, 2Д, 9220 Лендава, Словенія (*пакування, випуск серії*).