

ІНСТРУКЦІЯ

ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони

здоров'я України

21.11.2019 № 2319

Реєстраційне посвідчення

№ UA/17769/01/01

UA/17769/01/02

Склад:

діюча речовина: розувастатин;

1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг або 20,8 мг, що відповідає 10 мг або 20 мг розувастатину;

допоміжні речовини: кальцію цитрат, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, маніт, лактоза безводна, кросповідон, магнію стеарат; плівкова оболонка: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, тартазин (Е102), спеціальний червоний АС (Е129), жовтий захід FCF (Е110), індигокармін (Е132).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 10 мг: рожеві двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, круглої форми;

таблетки по 20 мг: рожеві овальні двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з ризикою на одній стороні.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

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

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

Фармакодинамічна дія.

Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів і підвищує рівні холестерину ЛПВЩ. Він також зменшує рівні apoВ, ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень apoА-I (таблиця 1). Розувастатин також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та apoВ/apoА-I.

Відповідь на дозу у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу ІІа та ІІb (відкоригована середня відсоткова зміна порівняно з початковим рівнем)

Таблиця 1

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

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

Клінічна ефективність.

Розувастатин ефективний у лікуванні дорослих із гіперхолестеринемією — із гіпертригліцеридемією або без неї — незалежно від раси, статі чи віку, а також у пацієнтів особливих груп, таких як пацієнти з діабетом або із сімейною гіперхолестеринемією.

За об'єднаними даними досліджень розувастатин ефективно знижує рівні холестерину у більшості пацієнтів із гіперхолестеринемією типу ІІа та ІІb (середній початковий рівень ХС-ЛПНЩ приблизно 4,8 ммоль/л) до цільових значень, встановлених визначним керівництвом Європейського товариства атеросклерозу (EAS; 1998); приблизно у 80 % пацієнтів, які приймають розувастатин у дозі 10 мг, вдається досягти нормативних цільових рівнів ХС-ЛПНЩ за EAS (< 3 ммоль/л).

Сприятливий вплив розувастатину у пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією на показники ліпідів та досягнення цільових рівнів відзначається при дозах від 20 до 80 мг. Після титрування до добової дози 40 мг (12 тижнів лікування) ХС-ЛПНЩ знижується на 53 %. У 33 % пацієнтів було досягнуто нормативних рівнів ХС-ЛПНЩ за EAS (< 3 ммоль/л).

У загальній популяції пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією при прийомі розувастатину у дозах 20—40 мг рівень ХС-ЛПНЩ знижується в середньому на 22 %.

Спостерігається адитивний ефект розувастатину щодо зниження рівня тригліцеридів при застосуванні у комбінації з фенофібратом та щодо підвищення рівнів ХС-ЛПВЩ при застосуванні у комбінації з ніацином (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

За даними досліджень у пацієнтів віком 10—17 років рівень ХС-ЛПНЩ зменшився на 38,3 %, 44,6 % та 50 % відповідно у групах прийому розувастатину в дозі 5 мг, 10 мг та 20 мг порівняно з 0,7 % у групі плацебо.

При прийомі 20 мг розувастатину 1 раз на добу у 40,5 % пацієнтів вдається досягти цільового рівня ХС-ЛПНЩ менше 2,8 ммоль/л.

Не було виявлено жодного впливу на ріст, масу, ІМТ або статеve дозрівання (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід клінічного дослідження застосування дітям та підліткам обмежений, і довготривалі ефекти розувастатину (> 1 року) на статеve дозрівання невідомі.

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* із використанням гепатоцитів людини свідчать, що розувастатин є слабким субстратом для метаболізму на основі ферментів цитохрому Р450. Основним задіяним ізоферментом є СYP2С9, дещо меншу роль відіграють 2С19, 3А4 та 2D6. Основними визначеними метаболітами є N-десметиліловий 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 з всмоктана та невсмоктана діюча речовина), решта виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться із сечею у незмінній 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 в 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 дозі. 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 подібна 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 АUC та C_{max} приблизно вдвічі вищі, ніж у європейців; у індійців медіанні значення АUC та C_{max} підвищені приблизно в 1,3 раза. Аналіз популяційної фармакокінетики не виявив клінічно значущі різниці між пацієнтами європеїдної та негроїдної рас.

Порушення функції нирок.

У дослідженні у пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок змін плазмових концентрацій розувастатину або N-десметил-метаболіту в осіб зі слабкою або помірною недостатністю відзначено не було. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) плазмові концентрації розувастатину були в 3 рази, 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 із різними ступенями 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 у більше ніж 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 SLC01B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. При окремих формах поліморфізму SLC01B1 с. 521С та ABCG2 с. 421АА експозиція розувастатину (AUC) підвищена порівняно із генотипами SLC01B1 с. 521ТТ та ABCG2 с. 421СС. Спеціальне генотипування у клінічній практиці не передбачає, але пацієнтам із таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу розувастатину.

Діти.

Фармакокінетичні параметри у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 10 до 17 років повністю не визначені. Невелике дослідження фармакокінетики розувастатину (у формі таблеток) за участю пацієнтів дитячого віку показало, що експозиція препарату у дітей подібна до експозиції у дорослих пацієнтів. Також результати свідчать, що значних відхилень пропорційно до доз не очікується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії.

Дорослим, підліткам та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (типу ІІа, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (типу ІІb) 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 до інших ліпідознижувальних засобів лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або у випадках, коли таке лікування є неможливим).

Профілактика серцево-судинних порушень.

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

Протипоказання.

Розувастатин протипоказаний:

- пацієнтам із підвищеною чутливістю до розувастатину або до будь-якої із допоміжних речовин препарату;
- пацієнтам із відомим захворюванням печінки, у тому числі стійкими підвищеннями сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-якими підвищеннями трансаміназ у сироватці крові, що втрічі перевищують верхню норму (ВМН) підвищеннями трансаміназ у сироватці крові, що втрічі перевищують верхню норму (ВМН);
- пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренсом креатиніну < 30 мл/хв);
- пацієнтам із міопатією;
- пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин;
- у період вагітності або годування груддю, а також 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 препарату в плазмі крові;
- належність до монголоїдної раси;
- супутнє застосування фібратів (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив супутніх препаратів на розувастатин.

Інгібітори транспортних білків.

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

Циклоспорин.

У період супутнього застосування розувастатину та циклоспорину значення АUC розувастатину були в середньому приблизно у 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 не впливало на концентрації циклоспорину в 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 розувастатину та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози розувастатину, виходячи із 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 розувастатину та гемфіброзилу призводило до зростання АUC та C_{max} розувастатину в 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»).

Виходячи із даних спеціальних досліджень, фармакокінетично значущою взаємодією з фенофібратом не очікується, однак, можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижувальні дози (≥ 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) збільшують ризик міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, ймовірно, за рахунок того, що вони можуть спричиняти міопатію, якщо їх застосовувати 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 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання АUC розувастатину в 1,2 раза (таблиця 2). Не можна виключати фармакодинамічної взаємодії між розувастатином та езетимібом, що може призвести до небажаних явищ (див. розділ «Особливості застосування»).

Антацидні препарати.

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

Еритроміцин.

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

Ферменти цитохрому Р450.

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому Р450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодія із лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого Р450, не очікується. Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором СYP2С9 та СYP3А4) або кетоконазолом (інгібітором СYP2А6 та СYP3А4).

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину.

При необхідності застосування розувастатину з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати його експозицію, дозу розувастатину потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція розувастатину (AUC) 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 препаратом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзилом доза розувастатину становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні із комбінацією ритонавіру/атазанавіру — 10 мг (збільшення в 3,1 раза), при одночасному застосуванні з циклоспорином — 5 мг (збільшення в 7,1 раза).

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

Таблиця 2

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни АUC 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, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Симепривір 150 мг 1 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 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг навантажувальна доза, підтримуюча доза 75 мг протягом 24 годин	20 мг, 1 раз на добу	↑ 2 рази
Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Елтромболаг 75 мг 1 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 1 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	Невідомо	↑ 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 **
Фозампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Алегалітазар 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 1 раз на добу, 11 днів	80 мг, одноразова доза	↔

проявляється стійкою проксимальною м'язовою слабкістю і підвищенням рівня сироваткової креа-тинкінази, під час лікування або після припинення лікування статинами, включаючи розувастатин. В такому разі можуть бути необхідними додаткові нейроі м'язові і серологічні дослідження, лікування імуносупресивними препаратами.

Рівень креатинкінази.

Рівень креатинкінази (КК) не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або за наявності 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.

Розувастатин, 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 судами невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездуванням або гарячкою. У таких пацієнтів по-трібно вимірювати рівні КК. Застосування препарату слід припинити, якщо рівні КК значно підвищені (> 5 × ВМН) або якщо симптоми з боку м'язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівні КК ≤ 5 × ВМН). У разі зникнення симптомів та повернення рівня КК до норми можна поновити терапію розувастатином або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярно перевіряти рівні КК у асимптоматичних пацієнтів немає потреби. Дуже рідко повідомляли про випадки імуноопосередованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, в 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 розувастатин та супутні препарати. Однак підвищення частоти міозиту та міопатії відзначалося у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фібрової кислоти, в тому числі гемфіброзілом, циклоспорином, ніктоиновю 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 із гемфіброзілом не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні розувастатину у комбінації із фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно із потенційними ризиками, пов'язаними із засто-суванням 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 призначати одночасно з препаратами фузидевої кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидевою кислотою. Якщо застосування фузидевої кислоти вважає-ться необхідним, лікування статинами слід припинити на час усього терміну лікування фузидевою кислотою. Повідомляли про рабдоміоліз (включаючи летальні випадки) у пацієнтів, які отримували комбінацію фузидевої кислоти та статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.»). Пацієнтам слід негайно звернутися за медичною допомогою, якщо вони відчувають м'язову слабкість, біль або слабкість. Терапію статинами можна відновлювати через 7 днів після останньої дози фузидевої кислоти. У виняткових випадках, коли необхідне тривале застосування фузидевої кислоти, наприклад для лікування важких інфекцій, необхідність одночасного застосування розувастатину і фузидевої кислоти слід розглядати тільки в кожному конкретному випадку і під ретельним медичним наглядом.

Розувастатин 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, 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 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 виликувати основну хворобу, перш ніж починати терапію розувастатином.

У післяреєстраційному періоді зрідка повідомляли 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 гі-пербілірубінемією чи жовтяницею, слід негайно припинити прийом препарату. Якщо інших причин не виявлено, не слід поновлювати лікування розувастатином.

Раса.

Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси приблизно вдвічі порівняно з європейцями. Для таких пацієнтів необхідна корекція дозування розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»). Для пацієн-тів монголоїдної раси початкова доза розувастатину повинна бути 5 мг. Підвищена концентрація розувастатину у плазмі крові була помічена у пацієнтів монголоїдної раси (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Слід взяти до уваги підвищену 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 із ритонавіром. Слід обміркувати як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою розувастатину у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози розувастатину у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза розувастатину не ско-ригована (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-галактозно мальабсорбцією не слід застосовувати цей препарат.

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

У дослідженні JUPITER зареєстрована загальна частота цукрового діабету становила 2,8 % у пацієн-тів, які отримували розувастатин і 2,3 % у плацебо, переважно у пацієнтів з рівнем глюкози натще 5,6—6,9 ммоль/л.

У клінічних дослідженнях було показано, що розувастатин як монотерапія не спричиняє зниження базової концентрації кортизолу плазми крові і не впливає на резерв надниркових залоз. Необхідна обережність у разі одночасного застосування препаратів 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 стате-вого 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 ВМН та симптоми з боку м'язів фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше порівняно з тими у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Розувастатин протипоказаний і 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 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 розувастатином, слід рекомендувати утриматися від годування груддю. Даних щодо проникнення розувастатину в грудне молоко у людини немає (див. розділ «Протипоказання»).

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

Досліджень впливу розувастатину на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводили. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості розувастатину, малоймовірно, що препарат 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 гіпохолестеринемічну дієту, якої він повинен дотримуватися і протягом лікування. Доку слід підбирати індивідуально залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, керуючись рекомендаціями поточних загальноприйнятих керівництв. Розувастатин можна приймати у будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.

Таблетки 10 мг не можуть ділитися на частини, тому у разі необхідності призначена розувастатину в дозі 5 мг необхідно використовувати препарати розувастатину інших виробників з можливістю дозування по 5 мг.

Лікування гіперхолестеринемії.

Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально один раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і переведених на препарат з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. При виборі початкової дози слід враховувати рівні холестерину в кожного окремого пацієнта та ризик серцево-судинних порушень у майбутньому, а також імовірність розвитку небажаних реакцій. У разі необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»). З огляду на те, що на тлі застосування препарату 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 у пацієнтів із тяжкою 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 препарату у дозі 40 мг рекомендований нагляд спеціалістів.

Запобігання порушенням з боку серцево-судинної системи.

У дослідженні зниження ризику порушень з боку серцево-судинної системи розувастатин засто-сували у дозі 20 мг на добу.

Пацієнти літнього віку.

Рекомендована початкова доза розувастатину 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 легкими або помірними порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна. Рекомендована початкова доза розувастатину для пацієнтів з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок. Застосування розувастатину пацієнтам із тяжкими порушеннями ниркових функцій з пропущеною у будь-яких дозах (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

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 зросталася. Дозу в осіб із порушеннями у 8 та 9 ба-лів за шкалою Чайлда–П'ю системна експозиція зростає (див. розділ «Фармакокінетика»). 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 з активними захворюваннями печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Раса.

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція розувастатину (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). 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 «Фармакокінетика»). Пацієнтам із відомою наявністю таких типів поліморфізму рекомендується застосовувати меншу добову кількість розувастатину.

Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії.

Рекомендована початкова доза розувастатину 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 (у тому числі рабдоміолізу) зростає при супутньому застосуванні препаратів розувастатину з певними лікарськими засобами, що можуть підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі крові внаслідок взаємодії із цими транспортними білками (наприклад циклоспорином та певними інгібіторами протеази, у тому числі комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі можливості 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 зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкорегувати дозу розувастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Застосування препарату дітям має проводити лише спеціаліст.

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

Звичайна початкова добова доза розувастатину для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5 мг на добу. Розувастатин звичайні слід приймати перорально в дозах від 5 мг до 20 мг 1 раз на добу. Підвищувати дозу слід відповідно до індивідуального 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 розувастатину у дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджувалися.

Діти віком до 10 років.

Досвід лікування дітей віком до 10 років обмежений застосуванням розувастатину у невеликої 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. У разі передозування пацієнта слід лікувати симптома-тично та за необхідності вжити підтримуючих заходів. Потрібно контролювати функції печінки та рівні КК. Ефективність гемодіалізу малоїмовірна.

Побічні реакції.

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

У таблиці 3 представлений профіль небажаних реакцій на розувастатин за даними клінічних досліджень та великого досвіду післяреєстраційного застосування. Небажані реакції класифіковані за частотою та системно-органими класами (СОК).

За частотою небажані реакції розподілені таким чином: часті (≥1/100 та <1/10), нечасті (≥1/1000 та <1/100), рідкі (≥1/10000 та <1/1000), дуже рідкі (<1/10000), невідомої частоти (не-можливо оцінити за наявними даними).

Небажані реакції за даними клінічних досліджень та досвіду післяреєстраційного застосування розувастатину

Таблиця 3

Системно-органий клас	Часті	Нечасті	Рідкі	Дуже рідкі	Частота невідома
З боку крові та лімфатичної системи			Тромбоцито-пенія		
З боку імунної системи			Реакції гіперчутливості, в тому числі ангіоневротич-ний набряк		
Ендокринні розлади	Цукровий діабет ¹				
Психічні розлади					Депресія
З боку нерво-вої системи	Головний біль, запаморочення			Поліневропатія, втрата пам'яті	Периферична невралгія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні кошмари)
З боку органів дихання, грудної клітки та середо-стіння					Кашель, задишка
З боку шлун-ково-кишко-вого тракту	Запор, нудота, абдоміналь-ний біль		Панкреатит		Діарея
З боку гепа-тобіліарної системи			Підвищення рівня печінкових трансаміназ	Жовтяниця, гепатит	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Свербіж, висип, кро-пив'янка			Синдром Стівенса–Джонсона
З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини	Міалгія		Міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз	Артралгія	Порушення з боку сухо-жиль, інколи ускладнені розривами, імуноопсе-редкована некротизуюча міопатія
З боку нирок та сечовиділь-ної системи				Гематурія	
З боку репродуктив-ної системи та молочних залоз				Гінекомастія	
Загальні розлади та стан місця введення	Астенія				Набряк

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

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

Вплив на нирки.

Протеїнурія, яка виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та яка була переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували розувастатин. Зміни вмісту білка у сечі від нуля або слідів до значення ++ або більше спостерігалися у < 1 % пацієнтів у деяких цосових точках у ході застосування розувастатину в дозах 10 та 20 мг і у приблизно 3 % – при дозі 40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту білка 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 розувастатину 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 розувастатину, 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), розувастатин 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 HbA1c.

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 розувастатину в дозі 40 мг. У процесі післяреєстраційного застосування розувастатину ідентифіковано таку небажану реакцію як летальна та нелетальна печінкова недостатність. Оскільки про цю реакцію повідомляли спонтанно із популяції невизначеної кількості, неможливо достовірно оцінити її частоту або встановити наявність причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням розувастатину.

Зрідка у післяреєстраційному періоді повідомляли про порушення когнітивних