

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ

РОЗІСТЕР®

Склад: діюча речовина: розувастатин; 1 таблетка містить розувастатину 10 мг або 20 мг;
допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; кросповідон; кальцію фосфат; магнію стеарат; оболонка: суміш для плівкового покриття Opadry II Pink: гіпромелоза (гідроксипропілметил-целюлоза); лактоза, моногідрат; титану діоксид (E 171); триацетин; заліза оксид червоний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

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

Код АТХ C10A A07.

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 ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, та пригнічує печінковий синтез ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), таким чином зменшуючи загальну кількість частинок ЛПДНЩ та ЛПНЩ. Фармакодинамічна дія Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ) і підвищує рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він також зменшує рівні аполіпопротеїну В (АпоВ), ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень аполіпопротеїну АпоА-І. Розувастатин також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ ХС-ЛПВЩ та апоВ/апоА-І. 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 пацієнтів особливих груп, таких як хворі на діабет або пацієнти із сімейною гіперхолестеринемією. Повідомляли, що приблизно у 80 пацієнтів із гіперхолестеринемією типу Іа та Ів (середній початковий рівень ХС-ЛПНЩ приблизно 4,8 ммоль/л), які приймали розувастатин у дозі 10 мг, вдалося досягти нормативних цільових рівнів ХС-ЛПНЩ. Відомо, що у дослідженні пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які приймали розувастатин у дозах від 20 до 80 мг за схемою посиленого титрування дози, відзначався сприятливий вплив препарату на показники ліпідів та досягнення цільових рівнів при всіх дозах. Після титрування до добової дози 40 мг (12 тижнів лікування) ХС-ЛПНЩ зменшився на 53 у 33 пацієнтів було досягнуто нормативних рівнів ХС-ЛПНЩ (< 3 ммоль/л). Відомо, що у дослідженні посиленого титрування доз відповідь на застосування розувастатину у дозах 20-40 мг вивчали у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. У загальній популяції рівень ХС-ЛПНЩ зменшився в середньому на 22 Відомо, що у клінічних

дослідженнях з участю обмеженої кількості пацієнтів спостерігався адитивний ефект розувастатину на зниження рівня тригліцеридів при застосуванні у комбінації з фенофібратом та на підвищення рівнів ХС-ЛПВЩ при застосуванні у комбінації з ніацином (див. розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів віком 45-70 років із низьким ризиком ішемічної хвороби серця (визначеним як ризик за Фрамінгемською шкалою < 10 протягом 10 років), середнім значенням ХС-ЛПНЩ 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), але із субклінічним атеросклерозом (визначеним за збільшенням товщини комплексу інтима-медія сонної артерії - ТКІМСА), які приймали розувастатин у дозі 40 мг один раз на добу протягом 2 років, спостерігалось значне сповільнення прогресування максимальної ТКІМСА у 12 точках сонної артерії порівняно з плацебо. Прямі кореляції між зменшенням ТКІМСА та зниженням ризику порушень з боку серцево-судинної системи продемонстровано не було. До даного дослідження були залучені пацієнти із низьким ризиком ішемічної хвороби серця, які не є представниками цільової популяції застосування розувастатину у дозі 40 мг. Дозу 40 мг слід призначати лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних розладів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Відомо, що застосування розувастатину як засобу первинної профілактики значних атеросклеротичних серцево-судинних захворювань у дозі 20 мг один раз на добу протягом 2 років чоловікам (≥ 50 років) та жінкам (≥ 60 років) призводило до зменшення концентрації холестерину-ЛПНЩ порівняно з плацебо. Діти Повідомляли, що у пацієнтів віком 10-17 років (на II-V стадії розвитку за Таннером дівчата, у яких менструації почалися щонайменше 1 рік тому) із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які протягом 12 тижнів отримували розувастатин у дозі 5, 10 або 20 мг/добу із подальшим 40-тижневим періодом відкритого титрування дози розувастатину, рівень ХС-ЛПНЩ зменшився на 38,3 44,6 та 50 відповідно у групах прийому розувастатину у дозі 5, 10 та 20 мг порівняно з 0,7 у групі плацебо. Наприкінці 40-тижневого періоду відкритого титрування дози для досягнення цільового рівня (максимальна доза становила 20 мг один раз на добу) у 40,5 пацієнтів вдалося досягти цільового рівня ХС-ЛПНЩ менше 2,8 ммоль/л. Після 52 тижнів досліджуваного лікування не було виявлено жодного впливу на ріст, масу, індекс маси тіла (ІТМ) або статеве дозрівання (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування дітям та підлітків обмежений, і довготривалі ефекти розувастатину (>1 року) на статеве 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 P450. Основним задіяним ізоферментом є CYP2C9, дещо меншу роль відіграють 2C19, 3A4 та 2D6. Основними визначеними метаболітами є N-десметилловий 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 невсмоктанадіюча речовина), решта виводиться із сечею. Приблизно 5 виводиться із сечею у незміненій формі. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 19 годин і не збільшується при підвищенні дози. Середнє геометричне значення кліренсу препарату з 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. Лійність. Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно до дози. При багаторазовому щоденному

застосуванні параметри фармакокінетики не змінюються. Особливі групи пацієнтів. Вік та стать. Не спостерігалось клінічного 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 пацієнтів з 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 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 у більше ніж 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 з 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 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) з участю пацієнтів дитячого віку показало, що експозиція лікарського засобу 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 IIa, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (типу IIb) як доповнення до дієти, коли дотримання дієти та застосування інших немедикаментозних засобів (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) є недостатнім. При гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших ліпідознижувальних 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, як доповнення до корекції інших факторів ризику.

Протипоказання. Лікарський засіб Розістер® протипоказаний: пацієнтам із підвищеною чутливістю до розувастатину або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; пацієнтам з активним захворюванням печінки, в тому числі стійкими підвищеннями сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-якими підвищеннями трансаміназ у

сироватці крові, що втричі перевищують верхню межу норми (ВМН); пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренсом креатиніну < 30 мл/хв); пацієнтам із міопатією; пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин; 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 лікарського засобу у плазмі крові; належність до монголоїдної раси; супутнє застосування фібратів (див. розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Вплив супутніх препаратів на розувастатин Інгібітори транспортних білків. Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, у тому числі печінкового транспортера захоплення ОАТР1В1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування розувастатину із лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози»). Циклоспорин. У період супутнього застосування розувастатину та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю). Розувастатин 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). Відомо, що у ході фармакологічного дослідження одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та C_{max} розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування розувастатину та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози розувастатину, з огляду на очікуване зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»). Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби. Одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу призводило до зростання AUC та C_{max} розувастатину в 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»). Зважаючи на дані спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижувальні дози (> 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 розувастатину в дозі 10 мг та езетимібу 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза. Не можна виключити 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 у 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 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 розувастатину з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати його експозицію, дозу розувастатину потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція препарату (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування розувастатину слід починати з дози 5 мг один 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 на добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із препаратом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзілом доза розувастатину становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні із комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 рази)

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

(AUC; у порядку зменшення величини)

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
Регорафеніб 160 мг один раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Велпатасвір 100 мг один раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Омбітасвір 25 мг/паритапревір 150 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу/дасабувір 400 мг двічі на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 раза
Гразопревір 200 мг/елбасвір 50 мг один раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 раза
Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг один раз на добу, 7 днів	5 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг, потім 75 мг через 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ 2 рази
Гемфіброзіл 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
Гипранавір 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

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
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, представлені як зміна в «х» разів, являють собою співвідношення між застосуванням розувастатину у комбінації та окремо. Дані, представлені у вигляді зміни, являють собою різницю відносно показників при застосуванні розувастатину окремо. Збільшення позначено значком ↑, відсутність змін ↔, зменшення - ↓.

** З досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину в таблиці подано найбільш значуще співвідношення.

Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби. Антагоністи вітаміну К. Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування розувастатину 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 розувастатину або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ). Одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 та 34 відповідно. Таке підвищення у плазмі крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Даних щодо фармакокінетики лікарських засобів у пацієнтів, які одночасно застосовують розувастатин та ГЗТ, немає, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак комбінацію широко застосовували жінкам і вони переносили її добре.

Інші лікарські засоби Дигоксин. За даними спеціальних досліджень взаємодії клінічно значущої взаємодії із дигоксином не очікується. Фузидова кислота. Дослідження взаємодії розувастатину з фузидовою кислотою не проводили. Ризик міопатії, у т.ч. з рабдоміолізом, може бути збільшений внаслідок супутнього застосування системної фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний або фармакокінетичний, або і те, й інше) поки не з'ясований. Повідомляли про рабдоміоліз (зокрема деякі летальні випадки) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію. Пацієнтам, у яких застосування системної фузидової кислоти

вважається необхідним, лікування Розістером® слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою.

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

Особливості застосування. Вплив на нирки Відомо, що у пацієнтів, які застосовували розувастатин у високих дозах, зокрема 40 мг, відзначалися випадки протеїнурії (визначеної за «тестом смужки»), переважно канальцевої за походженням та у більшості випадків тимчасової або переривчастої. Протеїнурія не була передвісником гострої або прогресуючої хвороби нирок. Небажані явища з боку нирок відзначалися частіше при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають розувастатин у дозі 40 мг, функцію нирок слід перевіряти регулярно. Вплив на скелетну мускулатуру Порухення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та зрідка рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які приймали розувастатин у будь-яких дозах, особливо більше 20 мг. Дуже рідко 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 розувастатину, у постмаркетинговий період була вищою при застосуванні дози 40 мг. Рівень креатинкінази Рівень креатинкінази (КК) не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або при 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 лікарського засобу починати не слід. Перед початком лікування Розувастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать: - порушення функції нирок; - гіпотиреоз; - наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових захворювань м'язів; - наявність в анамнезі міотоксичності на тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази або фібратів; - зловживання алкоголем; - вік > 70 років; - ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів лікарського засобу у плазмі крові (див. розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Спосіб застосування та дози»); - супутнє застосування фібратів. У таких пацієнтів пов'язаний із лікуванням ризик потрібно оцінювати, порівнюючи з очікуваною користю; також рекомендується клінічний моніторинг. Якщо початкові рівні КК значно підвищені (> 5 разів вище ВМН), лікування розпочинати 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 гарячкою. У таких пацієнтів потрібно вимірювати рівні КК. Застосування лікарського засобу 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 імуноопосередкованої 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. Відомо, що у ході клінічних досліджень у невеликої кількості пацієнтів, які застосовували розувастатин та супутні лікарські засоби, підвищеного впливу на скелетну мускулатуру не відзначалося. Однак підвищення частоти міозиту та міопатії відзначалося у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-

редуктази разом із похідними фіброевої кислоти, в тому числі гемфіброзілом, циклоспорином, ніотиною кислотою, азольними противітковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзіл підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА. Тому застосовувати розувастатин у комбінації із гемфіброзілом не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні розувастатину у комбінації з фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно з потенційними ризиками, пов'язаними із застосуванням таких комбінацій. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»). Розувастатин не слід застосовувати одночасно з системними лікарськими засобами фузидової кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Пацієнтам, у яких застосування системної фузидової кислоти вважається життєво необхідним, лікування статинами слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Повідомляли про рабдоміоліз (в тому числі декілька летальних випадків) у пацієнтів, які отримували комбінацію фузидової кислоти та статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам слід поради негайно звернутися по медичну допомогу, якщо вони відчувають будь-які симптоми м'язової слабкості, болю або хворобливої чутливості. Терапію статинами можна повторно поновити через сім днів після останньої дози фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли необхідна пролонгована системна фузидова кислота, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, необхідність одночасного застосування розувастатину та фузидової кислоти повинна розглядатися 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 (такими як сепсис, гіпотензія, велике хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади або неконтрольовані судоми). Вплив на печінку Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, розувастатин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком лікування та через 3 місяці потому. Застосування розувастатину слід припинити або 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 післяреєстраційний період була більшою при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, зумовленою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, слід спочатку вилікувати 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 гіпербілірубінемією чи жовтяницею, слід негайно припинити прийом препарату. Якщо інші причини не виявлено, не слід поновлювати лікування лікарським засобом Розістер®. Расова належність Відомо, що у ході досліджень фармакокінетики спостерігалася зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси приблизно вдвічі порівняно з європейцями (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» і «Спосіб застосування та дози»). 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 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 лікарського засобу з деякими інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза розувастатину не скоригована (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Спосіб застосування та дози»). Непереносимість лактози Пацієнтам із

рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Інтерстиціальна хвороба легень Під час застосування деяких статинів, особливо при тривалому лікуванні, повідомляли про виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легень (див. розділ «Побічні реакції»). До проявів цієї хвороби можна віднести задишку, непродуктивний кашель та загальне погіршення стану (стомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). У разі підозри на інтерстиціальну хворобу легень застосування статинів слід припинити. Цукровий діабет Деякі факти свідчать, що статини як клас підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів, яким загрожує високий ризик розвитку цукрового діабету в майбутньому, можуть спричиняти гіперглікемію такого рівня, при якому необхідне належне лікування цукрового діабету. Цю загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, і тому вона не має бути підставою для припинення терапії статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6-6,0 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 зареєстрована загальна частота цукрового діабету становила 2,8 у групі прийому розувастатину та 2,3 – у групі плацебо, переважно у пацієнтів із рівнем глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л. Діти Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ (індексу маси тіла) та вторинних характеристик статевого дозрівання за Таннером у дітей віком від 10 до 17 років, які приймали розувастатин, обмежена періодом тривалістю 1 рік. Відомо, що 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 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. Розувастатин протипоказаний у 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 лікарського засобу у період вагітності. Дані досліджень на тваринах щодо токсичного впливу на репродуктивну функцію обмежені. Якщо пацієнтка завагітніє у період застосування цього лікарського засобу, 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 лікарського засобу у грудне молоко у людини немає (див. розділ «Протипоказання»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Дослідження впливу розувастатину на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводили. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості лікарського засобу, малоімовірно, що розувастатин 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. Дозу слід підбирати індивідуально залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування,

керуючись рекомендаціями поточних загальноприйнятих інструкцій. Лікарський засіб Розістер® можна приймати у будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. 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 лікарський засіб 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 лікарського засобу у дозі 40 мг небажані реакції виникають частіше, ніж при менших дозах (див. розділ «Побічні реакції»), остаточно титрувати дозу до максимальної дози 40 мг варто лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних порушень (зокрема у хворих із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти мети лікування при застосуванні дози 20 мг і які перебуватимуть під регулярним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»). Під час ініціації прийому лікарського засобу у дозі 40 мг рекомендований нагляд спеціалістів.

Профілактика серцево-судинних порушень Відомо, що під час дослідження зниження ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи добова доза лікарського засобу становила 20 мг. Пацієнти літнього віку Рекомендована початкова доза для пацієнтів віком > 70 років становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Інша корекція дози з огляду на вік не потрібна. Пацієнти з нирковою недостатністю Пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна. Рекомендована початкова доза для пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок. Застосування лікарського засобу Розістер® пацієнтам із тяжкими порушеннями ниркових функцій протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Фармакокінетика» та «Протипоказання»). Пацієнти із порушеннями функції печінки У пацієнтів із порушеннями функцій 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 (див. розділ «Фармакокінетика»). У таких пацієнтів доцільною є оцінка функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування лікарського засобу пацієнтам, які набрали більше 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю, відсутній. Лікарський засіб Розістер® протипоказаний пацієнтам з активними захворюваннями печінки (див. розділ «Протипоказання»). Расова належність У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція лікарського засобу (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Рекомендована початкова доза для пацієнтів монголоїдної раси походження 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 дозу розувастатину. Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії Рекомендована початкова доза для пацієнтів із факторами ризику розвитку міопатії становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Доза 40 мг протипоказана деяким із таких пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»). Супутнє застосування Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад ОАТР1В1 та BCRP). Ризик міопатії (в тому числі рабдоміолізу) зростає при супутньому застосуванні розувастатину із певними лікарськими засобами, що можуть підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі крові внаслідок взаємодії з цими транспортними білками (наприклад циклоспорином та певними інгібіторами протеази, в тому числі комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»). По 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 лікарського засобу Розістер® (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти. Застосування лікарського засобу дітям має проводити лише спеціаліст. Застосовувати дітям та підліткам віком від 10 до 17 років (хлопчики на стадії розвитку II і 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. Лікарський засіб зазвичай слід 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 лікарського засобу, дотримуючись рекомендацій щодо лікування дітей (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії розувастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом лікування. Безпеку та ефективність лікарського засобу у дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджували. Таблетки по 40 мг не застосовувати дітям. Діти віком до 10 років. Досвід лікування дітей віком до 10 років обмежений застосуванням лікарського засобу 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. У разі передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та у разі необхідності – вжити підтримуючих заходів. Потрібно контролювати функції печінки та рівні КК. Ефективність гемодіалізу мало ймовірна.

Побічні реакції. З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, в тому числі ангіоневротичний набряк. З боку ендокринної системи: цукровий діабет*. З боку психіки: 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, вовчакоподібний синдром, розрив м'язів, артралгія, порушення з боку сухожилів, 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.

*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 розувастатин. Зміни вмісту білка у сечі від нуля або слідів до значення або більше спостерігалися в < 1 пацієнтів періодично в ході застосування лікарського засобу 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 зникла спонтанно при продовженні 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 розувастатину відзначено випадки гематурії; за даними 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 чи без неї були відзначені при застосуванні будь-яких доз розувастатину, особливо при дозах > 20 мг. У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось 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 невеликій кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, відзначалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища як розлад статевої функції і 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. Діти Підвищення рівня креатинкінази >10 разів вище ВМН та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше у дітей та підлітків порівняно з дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей та підлітків був подібним до такого у дорослих. Повідомлення про підозрювані побічні реакції Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Прохання до медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до національної системи повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua Дата останнього перегляду.

