

## **Склад**

*діюча речовина:* розувастатин (rosuvastatin);

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг або 20 мг, або 40 мг розувастатину кальцію у перерахуванні на розувастатин;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, покриття Opadry 03F84827 рожевий\* ;

\*Opadry 03F84827 рожевий: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), поліетиленгліколь, тальк.

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору, круглі, двоопуклі, гладенькі з обох боків.

## **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 рівня холестерину.

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

## Фармакодинамічна дія

Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів і підвищує рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він також зменшує рівень апоВ, ХС-нелПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень апоА-І.

Розувастатин також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-нелПВЩ/ХС-ЛПВЩ та апоВ/апоА-І.

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

## Фармакокінетика.

### Всмоктування

Максимальна концентрація розувастатину у плазмі крові ( $C_{\max}$ ) досягається приблизно через 5 годин після перорального застосування. Абсолютна біодоступність становить приблизно 20 %.

### Розподіл

Розувастатин значним чином захоплюється печінкою, яка є основним місцем синтезу холестерину та кліренсу ХС-ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Приблизно 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-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 незмінену стані з калом (разом всмоктана та невсмоктана діюча речовина), решта виводиться зі сечею.

Приблизно 5 % виводиться зі сечею у незмінній формі. Період напіввиведення із плазми крові становить приблизно 19 годин і не збільшується при підвищенні дози. Середнє геометричне значення кліренсу лікарського засобу із плазми крові становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації – 21,7 %). Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, печінкове захоплення розувастатину відбувається за участю мембранного транспортера OATP-C, який відіграє важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

### *Лінійність*

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

### *Особливі групи пацієнтів*

#### *Вік та стать*

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 площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (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 у пацієнтів із 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 із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) плазмові концентрації розувастатину були в 3 рази вищі, а рівень N-десметил-метаболіту в 9 разів вищий, 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 хворих із різним ступенем порушення функції печінки 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 балів 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 SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. При окремих формах поліморфізму SLCO1B1 c.521CC та ABCG2 c.421AA AUC розувастатину 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 лікарського засобу Озалекс<sup>®</sup>.

### *Діти*

Два дослідження фармакокінетики розувастатину (у вигляді таблеток) у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 10 до 17 років або віком від 6 до 17 років показали, що експозиція препарату в дітей нижча або подібна до експозиції у дорослих пацієнтів. Експозиція розувастатину була передбачуваною відповідно до дози та тривалості прийому протягом більш ніж 2 роки спостережень.

## **Показання**

### *Лікування гіперхолестеринемії*

Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років із первинною гіперхолестеринемією (типу IIa, в тому числі з 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.

Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років при гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших ліпідознижувальних лікарських засобів (наприклад, аферезу ЛПНЩ) або у випадках, коли таке лікування є недоречним.

### *Профілактика серцево-судинних порушень*

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

## **Протипоказання**

Лікарський засіб Озалекс<sup>®</sup> протипоказаний:

- пацієнтам із підвищеною чутливістю до розувастатину або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- пацієнтам із активним захворюванням печінки, в тому числі зі стійким підвищенням сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яким підвищенням трансаміназ у сироватці крові, що у 3 рази перевищує верхню межу норми (ВМН);
- пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- пацієнтам із міопатією;
- пацієнтам, які одночасно отримували комбінацію софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин;
- у період вагітності та 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 в плазмі крові;
- належність до монголоїдної раси;
- супутнє застосування фібратів.

(Див. розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

### *Вплив супутніх препаратів на розувастатин*

#### *Інгібітори транспортних білків*

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

#### *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 концентрацію циклоспорину в плазмі крові.

#### *Інгібітори протеази*

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

#### *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, ймовірно, за рахунок того, що вони можуть спричиняти міопатію, коли їх застосовують окремо. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід починати терапію з дози 5 мг.

### *Езетиміб*

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

### *Антацидні лікарські засоби*

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

### *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.

### *Тикагрелор*

Тикагрелол може спричиняти ниркову недостатність і може впливати на ниркову екскрецію розувастатину, збільшуючи ризик його накопичення. У деяких випадках спільний прийом тикагрелору та розувастатину призводив до зниження функції нирок, підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) та рабдоміолізу. Рекомендується проводити контроль функції нирок та рівня КФК при одночасному застосуванні тикагрелору та розувастатину.

### *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 (див. також таблицю)*

При необхідності застосування розувастатину з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати його експозицію, дозу розувастатину потрібно скоригувати. Якщо очікується, що AUC лікарського засобу зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування розувастатину слід починати з дози 5 мг 1 раз на добу. Максимальну добову дозу розувастатину потрібно скоригувати таким чином, щоб його очікувана експозиція не перевищувала експозицію, що відзначається при прийомі дози 40 мг/добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із лікарським засобом; 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 раза).

Якщо лікарський засіб збільшує AUC розувастатину менш ніж у 2 рази, початкову дозу зменшувати не потрібно, але слід дотримуватися обережності при збільшенні дози лікарського засобу Озалекс<sup>®</sup> до понад 20 мг.

Таблиця

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

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

Збільшення AUC розувастатину в 2 рази або більше, ніж у 2 рази		
Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Софосбувір /велпатасвір/воксилапревір (400 мг-100 мг – 100 мг) + воксилапревір (100 мг) 1 раз на добу протягом 15 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 7,4 раза



Циклоспорин від 75 мг 2 рази на добу до 200 мг 2 рази на добу, 6 місяців	10 мг 1 раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 раза
Даролутамід 600 мг 2 рази на добу, 5 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 5,2 раза
Регорафеніб 160 мг 1 раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Велпатасвір 100 мг 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Омбітасвір 25 мг/паритапревір 150 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу/дасабувір 400 мг 2 рази на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 раза
Гразопревір 200 мг/елбасвір 50 мг 1 раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 раза
Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу, 7 днів	5 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 17 днів	20 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг, потім 75 мг через 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ 2 рази
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза

Збільшення AUC розувастатину менше ніж у 2 рази

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

Зниження AUC розувастатину

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

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

Збільшення позначено значком ↑, зменшення – ↓.

\*\* Було проведено кілька досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину, в таблиці подано найбільш значуще співвідношення.

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

*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 рівня 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 комбінація широко застосовувалася жінкам у рамках клінічних досліджень і переносилася добре.

*Інші лікарські засоби*

*Дигоксин*

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

## *Фузидова кислота*

Дослідження взаємодії розувастатину з фузидовою кислотою не проводилися. 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) дотепер не з'ясований. Повідомлялося про рабдоміоліз (зокрема деякі летальні випадки) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію.

Пацієнтам, у яких застосування системної фузидової кислоти вважається необхідним, лікування розувастатином слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Також див. розділ «Особливості застосування».

## *Діти*

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих. Ступінь взаємодії у дітей невідомий.

## **Особливості щодо застосування**

### *Вплив на нирки*

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які лікувалися вищими дозами розувастатину, зокрема 40 мг, і у більшості випадків була тимчасовою або переривчастою. Протеїнурія не була передвісником гострої або прогресуючої хвороби нирок (див. розділ «Побічні реакції»). Частота повідомлень про серйозні явища з боку нирок у постмаркетингових дослідженнях вища при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають лікарський засіб у дозі 40 мг, слід регулярно перевіряти функцію нирок.

### *Вплив на скелетну мускулатуру*

Порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та зрідка рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які приймали 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»), 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 дозі 40 мг.

## *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 вихідний рівень КК значно підвищений ( $> 5$  разів вище ВМН), протягом 5–7 днів необхідно зробити повторний аналіз, щоб підтвердити результати. Якщо результати повторного аналізу підтверджують, що вихідне значення КК більше ніж у 5 разів перевищує ВМН, застосування лікарського засобу починати не слід.

### *Перед початком лікування*

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

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових захворювань м'язів;
- наявність в анамнезі міотоксичності на тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;
- зловживання алкоголем;
- вік  $> 70$  років;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня лікарського засобу у плазмі крові (див. розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»);
- супутнє застосування фібратів.

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

### *У період лікування*

Пацієнтів слід попросити негайно повідомляти про м'язовий біль, слабкість або судомні невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або гарячкою. У таких пацієнтів потрібно вимірювати рівень КК. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо рівень КК значно підвищений ( $> 5 \times$  ВМН) або якщо симптоми з боку м'язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівень КК  $\leq 5 \times$  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 рівень КК у асимптоматичних пацієнтів немає потреби. Дуже рідко повідомлялося 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.

У клінічних дослідженнях не було отримано доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин та супутні лікарські засоби. Однак підвищення частоти міозиту та міопатії відзначалося у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі з гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА. Тому застосовувати розувастатин у комбінації з гемфіброзилом 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» та «Побічні реакції»).

Розувастатин не слід застосовувати спільно зі системними лікарськими засобами фузидової кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Пацієнтам, у яких застосування системної фузидової кислоти вважається необхідним, лікування статинами слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Повідомлялося про рабдоміоліз (у тому числі зафіксовано 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 7 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 й під ретельним медичним наглядом.

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

### *Тяжкі шкірні побічні реакції*

При застосуванні розувастатину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона (ССД) та медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними проявами (DRESS), які можуть загрожувати життю або призвести до летального наслідку. При призначенні розувастатину пацієнтам слід повідомляти про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно спостерігати за ними. При появі ознак та симптомів, що вказують на ці реакції, застосування розувастатину потрібно негайно припинити та розглянути альтернативне лікування.

Якщо у пацієнта при застосуванні лікарського засобу Озалекс<sup>®</sup> розвинулася така серйозна реакція, як ССД або DRESS, у майбутньому не слід у нього відновлювати лікування розувастатином.

### *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 потрібно припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більше ніж втричі перевищує ВМН. 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.

### *Расова належність*

Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси приблизно вдвічі порівняно з європейцями (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

### *Інгібітори протеази*

Підвищена системна експозиція до розувастатину спостерігалася у 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 концентрації 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» та «Спосіб застосування та дози»).

### *Інтерстиціальна хвороба легень*

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

### *Цукровий діабет*

Деякі факти свідчать, що статини, 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, за якого необхідне належне лікування цукрового діабету. Цю загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, і тому вона не має бути підставою для припинення терапії статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6–6,0 ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно із національними керівництвами.

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

### *Діти*



Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ (індексу маси тіла) та вторинних характеристик статевого дозрівання за Таннером у дітей віком від 6 до 17 років, які приймали розувастатин, обмежена періодом тривалістю 2 роки. Після 2 років досліджуваного лікування жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було (див. розділ «Фармакодинаміка»). У клінічному дослідженні у дітей та підлітків, які приймали розувастатин протягом 52 тижнів, підвищення рівня КК >10 разів вище ВНМ та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше порівняно з такими у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Міастенія гравіс/очна міастенія

При застосуванні статинів повідомлялось про декілька випадків виникнення *de novo* або загострення наявної міастенії гравіс або очної міастенії (див. розділ «Побічні реакції»). Прийом лікарського засобу Озалекс<sup>®</sup> слід припинити у разі посилення симптомів захворювання. Повідомлялося про рецидиви хвороби при повторному застосуванні того ж самого або іншого статину.

#### *Допоміжні речовини*

Препарат містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Розувастатин протипоказаний у період вагітності та 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 в період вагітності. Дані досліджень на тваринах щодо токсичного впливу на репродуктивну функцію обмежені. Якщо пацієнтка завагітніє в період застосування цього лікарського засобу, лікування слід негайно припинити.

Розувастатин потрапляє у молоко щурів. Даних щодо проникнення розувастатину у грудне молоко людини немає (див. розділ «Протипоказання»).

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

Дослідження впливу розувастатину на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами не проводилися. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості лікарського засобу, малоймовірно, що розувастатин чинитиме вплив на таку здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення в період лікування.

## **Спосіб застосування та дози**

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

Лікарський засіб Озалекс<sup>®</sup> можна приймати у будь-який час дня, незалежно від вживання їжі.

### *Лікування гіперхолестеринемії*

Рекомендована початкова доза становить 5\* або 10 мг перорально 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і для тих, кого перевели на лікарський засіб з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.

\*Оскільки таблетка не ділиться, у випадку призначення препарату в дозі менше 10 мг слід застосовувати препарати розувастатину з можливістю такого дозування.

При виборі початкової дози слід враховувати рівень холестерину в кожного окремого пацієнта та ризик серцево-судинних порушень у майбутньому, а також ймовірність розвитку небажаних реакцій. За необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»). З огляду на те, що на тлі застосування лікарського засобу в дозі 40 мг, побічні 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 в дозі 40 мг рекомендований нагляд спеціалістів.

### *Профілактика серцево-судинних порушень*

У дослідженні зниження ризику серцево-судинних порушень лікарський засіб застосовували у дозі 20 мг на добу (див. розділ «Фармакодинаміка»).

### *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.

\*Оскільки таблетка не ділиться, у випадку призначення препарату в дозі менше 10 мг слід застосовувати препарати розувастатину з можливістю такого дозування.

### *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.

\*Оскільки таблетка не ділиться, у випадку призначення препарату в дозі менше 10 мг слід застосовувати препарати розувастатину з можливістю такого дозування.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок. Застосування лікарського засобу Озалекс<sup>®</sup> пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Фармакокінетика» та «Протипоказання»).

### *Пацієнти з порушеннями функції печінки*

У пацієнтів із порушеннями функції печінки, що оцінювалися у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не 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 Озалекс<sup>®</sup> протипоказаний пацієнтам із 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 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 лікарського засобу Озалекс<sup>®</sup>.

### *Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії*

Рекомендована початкова доза для пацієнтів із факторами ризику розвитку міопатії становить 5\* мг (див. розділ «Особливості застосування»).

\*Оскільки таблетка не ділиться, у випадку призначення препарату в дозі менше 10 мг слід застосовувати препарати розувастатину з можливістю такого дозування.

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 лікарського засобу Озалекс<sup>®</sup> 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 «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). По можливості, слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів та у разі необхідності тимчасово перервати терапію лікарським засобом Озалекс<sup>®</sup>. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із лікарським засобом Озалексом<sup>®</sup> уникнути неможливо, потрібно ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкорегувати дозу лікарського засобу Озалекс<sup>®</sup> (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Діти.*

Застосування лікарського засобу дітям має проводити лише спеціаліст.

Діти та підлітки віком від 6 до 17 років (стадія Таннера  $\leq$  II-V).

### Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Звичайна початкова добова доза для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5\* мг на добу.

\*Оскільки таблетка не ділиться, у випадку призначення препарату в дозі менше 10 мг слід застосовувати препарати розувастатину з можливістю такого дозування.

- Звичайна доза для дітей віком від 6 до 9 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 5 мг до 10 мг перорально 1 раз на добу. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу у дозах більше 10 мг у цій популяції не досліджувалися.
- Звичайна доза для дітей віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 5 мг до 20 мг перорально 1 раз на добу. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу в дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджувалися.

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 потрібно призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом лікування.

### Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Рекомендована максимальна доза для дітей віком від 6 до 17 років із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 20 мг 1 раз на добу.

Рекомендована початкова доза становить від 5 мг до 10 мг 1 раз на добу залежно від віку, маси тіла та попереднього застосування статинів. Підвищувати до максимальної дози 20 мг 1 раз на добу слід відповідно до індивідуальної відповіді дитини на лікування та переносимості препарату, дотримуючись рекомендацій щодо лікування дітей (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії розувастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом лікування.

Досвід лікування цієї популяції у дозах більше 20 мг обмежений.

Таблетки по 40 мг не застосовують дітям.

### Діти віком до 6 років

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям віком до 6 років не вивчалися. Таким чином, лікарський засіб Озалекс<sup>®</sup> не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років.

### **Спосіб застосування та дози**

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

Лікарський засіб Озалекс<sup>®</sup> можна приймати у будь-який час дня, незалежно від вживання їжі.

### *Лікування гіперхолестеринемії*

Рекомендована початкова доза становить 5\* або 10 мг перорально 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і для тих, кого перевели на лікарський засіб з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.

\*Оскільки таблетка не ділиться, у випадку призначення препарату в дозі менше 10 мг слід застосовувати препарати розувастатину з можливістю такого дозування.

При виборі початкової дози слід враховувати рівень холестерину в кожного окремого пацієнта та ризик серцево-судинних порушень у майбутньому, а також ймовірність розвитку небажаних реакцій. За необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»). З огляду на те, що на тлі застосування лікарського засобу в дозі 40 мг, побічні 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 в дозі 40 мг рекомендований нагляд спеціалістів.

### *Профілактика серцево-судинних порушень*

У дослідженні зниження ризику серцево-судинних порушень лікарський засіб застосовували у дозі 20 мг на добу (див. розділ «Фармакодинаміка»).

### *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.

\*Оскільки таблетка не ділиться, у випадку призначення препарату в дозі менше 10 мг слід застосовувати препарати розувастатину з можливістю такого дозування.

### *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.

\*Оскільки таблетка не ділиться, у випадку призначення препарату в дозі менше 10 мг слід застосовувати препарати розувастатину з можливістю такого дозування.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок. Застосування лікарського засобу Озалекс<sup>®</sup> пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Фармакокінетика» та «Протипоказання»).

### *Пацієнти з порушеннями функції печінки*

У пацієнтів із порушеннями функції печінки, що оцінювалися у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не 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 Озалекс<sup>®</sup> протипоказаний пацієнтам із 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 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 лікарського засобу Озалекс<sup>®</sup>.

### *Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії*

Рекомендована початкова доза для пацієнтів із факторами ризику розвитку міопатії становить 5\* мг (див. розділ «Особливості застосування»).

\*Оскільки таблетка не ділиться, у випадку призначення препарату в дозі менше 10 мг слід застосовувати препарати розувастатину з можливістю такого дозування.

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 лікарського засобу Озалекс<sup>®</sup> 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 «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). По можливості, слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів та у разі необхідності тимчасово перервати терапію лікарським засобом Озалекс<sup>®</sup>. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із лікарським засобом Озалексом<sup>®</sup> уникнути неможливо, потрібно ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкорегувати дозу лікарського засобу Озалекс<sup>®</sup> (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Діти.*



Застосування лікарського засобу дітям має проводити лише спеціаліст.

Діти та підлітки віком від 6 до 17 років (стадія Таннера  $\leq$  II-V).

### Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Звичайна початкова добова доза для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5\* мг на добу.

\*Оскільки таблетка не ділиться, у випадку призначення препарату в дозі менше 10 мг слід застосовувати препарати розувастатину з можливістю такого дозування.

- Звичайна доза для дітей віком від 6 до 9 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 5 мг до 10 мг перорально 1 раз на добу. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу у дозах більше 10 мг у цій популяції не досліджувалися.
- Звичайна доза для дітей віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 5 мг до 20 мг перорально 1 раз на добу. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу в дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджувалися.

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 потрібно призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом лікування.

### Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Рекомендована максимальна доза для дітей віком від 6 до 17 років із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 20 мг 1 раз на добу.

Рекомендована початкова доза становить від 5 мг до 10 мг 1 раз на добу залежно від віку, маси тіла та попереднього застосування статинів. Підвищувати до максимальної дози 20 мг 1 раз на добу слід відповідно до індивідуальної відповіді дитини на лікування та переносимості препарату, дотримуючись рекомендацій щодо лікування дітей (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії розувастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом лікування.

Досвід лікування цієї популяції у дозах більше 20 мг обмежений.

Таблетки по 40 мг не застосовують дітям.

### Діти віком до 6 років

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям віком до 6 років не вивчались. Таким чином, лікарський засіб Озалекс<sup>®</sup> не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 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 рівень КК. Ефективність гемодіалізу малоімовірна.

### **Побічні ефекти**

Категорія частоти визначається таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ); дуже рідко: ( $< 1/10000$ ); частота невідома (неможливо встановити з наявних даних)

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

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

*З боку ендокринної системи:* часто – цукровий діабет\*.

*Психічні розлади:* частота невідома – депресія.

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

*З боку органів зору.*

Невідомо: очна міастенія.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* частота невідома – кашель, задишка.

*З боку травної системи:* часто – запор, нудота, абдомінальний біль; рідко – панкреатит; частота невідома – діарея.

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

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* нечасто – свербіж, висипання, кропив'янка; частота невідома – синдром Стівенса-Джонсона, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS).

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

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

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

*Загальні розлади та стан місця введення:* часто – астенія; частота невідома – набряк.

\*Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози натще  $\geq 5,6$  ммоль/л, ІМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

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

#### *Вплив на нирки*

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно канальцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували розувастатин. Зміни вмісту білка у сечі від нуля або слідів до значення ++ або більше спостерігалися у  $< 1$  % пацієнтів періодично у процесі застосування лікарського засобу в дозах 10 мг та 20 мг та приблизно у 3 % – при дозі 40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту від нуля або слідів до значення + спостерігалися при дозі 20 мг. У більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень дотепер 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 (у тому числі міозит), та зрідка рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю чи без неї були зафіксовані при застосуванні будь-яких доз розувастатину, особливо при дозах  $> 20$  мг.

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

### *Вплив на печінку*

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, відзначалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим.

На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі побічні реакції: 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 лікарського засобу 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 52-тижневому клінічному дослідженні за 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.

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

### **Термін придатності**

2 роки.

## **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

## **Упаковка**

Таблетки по 10 мг: по 14 таблеток у блістері. По 2 або 6 блістерів у картонній упаковці.

Таблетки по 20 мг та по 40 мг: по 14 таблеток у блістері. По 2 блістери у картонній упаковці.

## **Категорія відпуску**

За рецептом.

## **Виробник**

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

## **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.