

## **Склад**

*діюча речовина:* rosuvastatin;

1 таблетка містить розувастатину 10 мг у вигляді розувастатину кальцію 10,40 мг або розувастатину 20 мг у вигляді розувастатину кальцію 20,80 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, кросповідон, повідон, магнію стеарат, опадрай II 85F рожевий.

## **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. Розувастатин. Код АТС С10А А07.

## **Фармакодинаміка**

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

Лікарський засіб знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ) і підвищує рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він також зменшує рівень аліпопротеїну В (апоВ), ХС-не ЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень аліпопротеїну А-1(апоА-І) (Таблиця 1).

Лікарський засіб також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-не ЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення апоВ/апоА-І.

Таблиця 1

Відповідь на дозу у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу Іа та Іб (відкоригована середньовідсоткова зміна порівняно з вихідним рівнем)

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

Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування 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<sub>max</sub>) досягається приблизно через 5 годин після перорального застосування. Абсолютна біодоступність становить приблизно 20%.

### Розподіл

Розувастатин значною мірою 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 невсмоктана діюча речовина), а решта виводиться із сечею. Приблизно 5% виводиться із сечею у незміненому вигляді. 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 50л/год (коефіцієнт варіації - 21,7%). Як і в разі застосування 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 кривою «концентрація-час» (AUC) та C<sub>max</sub> приблизно вдвічі вищі, ніж у представників європеїдної раси; у індусів медіанні значення AUC та C<sub>max</sub> підвищені приблизно в 1,3раза. Аналіз популяційної фармакокінетики не виявив клінічно значущої різниці між пацієнтами європеїдної та негроїдної рас.

### *Порушення функції нирок*

У дослідженні за участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок змін плазмових концентрацій розувастатину або N-десметил-метаболіту у 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 у 3 рази, а рівні N-десметил-метаболіту у 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.

### *Хворі з печінковою недостатністю*

У хворих із різним ступенем печінкової недостатності з балом 7 та нижче за шкалою Чайлда-П'ю не виявлено збільшення періоду напіввиведення розувастатину. Однак у пацієнтів з оцінкою 8 і 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю було відзначено подовження періоду напіввиведення приблизно у 2 рази порівняно з аналогічним показником у пацієнтів з нижчими показниками за шкалою Чайлда-П'ю. Досвід застосування розувастатину пацієнтам із балом вище 9 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 (AUC). В окремих випадках поліморфізму SLCO1B1 с.521CC та ABCG2 с.421AA експозиція розувастатину підвищена порівняно з генотипами SLCO1B1 с.521TT або ABCG2 с.421CC. Спеціальне генотипування у клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам із таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу лікарського засобу.

### *Діти*

Фармакокінетичні параметри у дітей віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією повністю не визначені. Невелике дослідження фармакокінетики розувастатину (у формі таблеток) за участю 18 пацієнтів дитячого віку показало, що AUC лікарського засобу у дітей подібна до AUC у дорослих пацієнтів. Також результати свідчать, що значних відхилень пропорційно дозам не очікується.

## Показання

### *Лікування гіперхолестеринемії*

Дорослим та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (тип Іа, зокрема із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (тип ІІb) як доповнення до дієти, коли дотримання дієти та застосування інших немедикаментозних засобів (наприклад, фізичних вправ, зниження маси тіла) є недостатнім.

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

### *Профілактика серцево-судинних порушень*

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

## Протипоказання

- Гіперчутливість до розувастатину або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу;
- Захворювання печінки в активній фазі, у тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці, що у Зрази перевищує верхню межу норми;
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- Міопатія;
- Одночасне застосування з циклоспорином;
- Період вагітності або годування груддю. Лікарський засіб протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу. До факторів ризику можуть належати:

- порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої застосуванням інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;

- зловживання алкоголем;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові;
- приналежність пацієнтів до монголоїдної раси;
- супутнє застосування фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»).

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

### *Інгібітори транспортних білків*

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, у тому числі печінкового транспортера захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування лікарського засобу з препаратами, 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», «Спосіб застосування та дози», Таблицю 2).

### *Циклоспорин*

У період супутнього застосування значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. Таблицю 2). Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам, які одночасно застосовують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»). Одночасне застосування не впливало на концентрацію циклоспорину в плазмі крові.

### *Інгібітори протеази*

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, супутнє застосування інгібіторів протеази може значно підвищувати AUC розувастатину (див. Таблицю 2). Наприклад, у дослідженні фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та C<sub>max</sub> розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування лікарського засобу та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози лікарського засобу, зважаючи на очікуване зростання AUC розувастатину (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види

взаємодій», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози», Таблицю 2).

#### *Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби*

Одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу призводило до зростання AUC та C<sub>max</sub> розувастатину в 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»).

Згідно з даними спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія.

Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати ( $\geq 1$ г/добу) збільшують ризик міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Доза 40мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід починати терапію з дози 5мг.

#### *Езетиміб*

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

#### *Антацидні препарати*

Одночасне застосування розувастатину із суспензією антацидного лікарського засобу, що містить гідроксид алюмінію або магнію, знижує концентрацію розувастатину в плазмі крові на 50%. Цей ефект менш виражений у разі застосування антацидних засобів через 2 години після застосування розувастатину. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалася.

#### *Еритроміцин*

Одночасне застосування лікарського засобу та еритроміцину знижувало AUC розувастатину на 20%, а C<sub>max</sub> - на 30%. Ця взаємодія може бути спричинена посиленою перистальтикою кишечника внаслідок дії еритроміцину.

### *Фузидова кислота*

Застосовувати розувастатин в поєднанні з фузидовою кислотою не рекомендується. Повідомлялося про випадки рабдоміолізу (в тому числі з летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію. Якщо системне застосування фузидової кислоти необхідне, лікування розувастатином бажано припинити протягом усього терміну лікування фузидовою кислотою.

### *Ферменти цитохрому P450*

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що лікарський засіб не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому P450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Тому 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*

У разі необхідності застосування розувастатину з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати AUC розувастатину, дозу лікарського засобу потрібно скоригувати. Якщо очікується, що AUC розувастатину зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування слід починати з дози 5мг 1 раз на добу. Максимальну добову дозу розувастатину слід скоригувати таким чином, щоб очікувана AUC розувастатину не перевищувала AUC, що відзначається при прийомі дози 40мг/добу без застосування препаратів, що взаємодіють з лікарським засобом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзілом доза розувастатину становитиме 20мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні з комбінацією ритонавір/атазанавір - 10мг (збільшення в 3,1 раза), при одночасному застосуванні з циклоспорином - 5мг (збільшення в 7,1 раза).

### *Таблиця 2*

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину (AUC; в порядку зменшення величини)

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
--	-------------------------------	--------------------------



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
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Симепривір 150 мг 1 раз на добу, 7 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,8 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 17 днів	20 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Клопідогрел 300 мг одноразова доза навантаження, потім 75 мг протягом 24годин	20 мг, одноразова доза	↑ 2,0 рази
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Елтромбопак 75 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раза
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раза
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 рази на добу	Невідомо	↑ 1,4 раза

Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза **
Езетиміб 10 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раза **
Фозампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг 2рази на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Алеглітазар 0,3 мг, 7 днів	40 мг, 7 днів	↔
Силімарин 140 мг 3 рази на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Фенофібрат 67 мг 3 рази на добу, 7 днів	10 мг, 7 днів	↔
Рифампін 450 мг 1 раз на добу, 7 днів	20 мг, одноразова доза	↔
Кетоконазол 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↔
Флуконазол 200 мг 1 раз на добу, 11 днів	80 мг, одноразова доза	↔
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%
Регорафеніб 160 мг, 1 раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Велпатасвір 100 мг, 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза

Омбітасвір 25 мг/парітапревір 150 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу/дасабувір 400 мг 2 рази на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 рази
Гразопревір 200 мг/Елбасвір 50 мг 1 раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 рази
Глекапревір 400мг/пібрентасвір 120 мг 1раз на добу, 7 днів	5 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 рази

\* 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 ↑, відсутність змін ↔, зменшення - ↓

\*\* За даними досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину, в таблиці 2 подано найбільш значуще співвідношення.

Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби

### *Антагоністи вітаміну К*

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

### *Пероральні контрацептиви/гормон озамісна терапія (ГЗТ)*

Одночасне застосування лікарського засобу та пероральних контрацептивів призводило до підвищення АUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26% та 34% відповідно. Таке підвищення плазмових рівнів крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Даних щодо фармакокінетики лікарських засобів у пацієнтів, які одночасно застосовують розувастатин та ГЗТ, немає, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак комбінація широко застосовувалася жінкам у межах клінічних досліджень і переносилася добре.

### *Дигоксин*

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

### *Лопінавір/ритонавір*

У фармакологічному дослідженні супутнє застосування розувастатину та комбінованого препарату, що містив два інгібітори протеази (лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг), у здорових добровольців асоціювалося з приблизно дворазовим та п'ятиразовим збільшенням показників АUC(0-24) та C<sub>max</sub> для розувастатину відповідно. Взаємодія між розувастатином та іншими інгібіторами протеази не вивчалася.

## *Діти*

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

## **Особливості застосування**

### *Вплив на нирки*

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно каналцевого походження, спостерігалася у тих пацієнтів, які лікувалися вищими дозами розувастатину, зокрема 40мг, і у більшості випадків була тимчасовою або переривчастою. Протеїнурія не була передвісником гострої або прогресуючої хвороби нирок (див. розділ «Побічні реакції»).

Небажані явища з боку нирок відзначалися частіше при застосуванні дози 40 мг. Пацієнтам, які приймають лікарський засіб у дозі 40мг, слід регулярно перевіряти функцію нирок.

### *Вплив на скелетну мускулатуру*

Порушення з боку кістково-м'язової системи, наприклад: міалгія, міопатія, зрідка – рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які приймали лікарський засіб у будь-яких дозах, особливо більше 20 мг. Поодинокі випадки рабдоміолізу відзначалися при застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Не можна виключати можливості фармакодинамічної взаємодії, тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, повідомлення про випадки рабдоміолізу, пов'язаного із застосуванням розувастатину, траплялися частіше при застосуванні дози 40мг. Є повідомлення про рідкісні випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії, що клінічно проявляється стійкою проксимальною м'язовою слабкістю і підвищенням рівня сироваткової креатинфосфокінази, під час лікування або після припинення лікування статинами, включно з розувастатином. В такому разі можуть бути необхідними додаткові нейром'язові і серологічні дослідження, лікування імуносупресивними препаратами.

### *Визначення рівня креатинфосфокінази (КФК)*

Рівень КФК не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або за наявності можливих альтернативних причин підвищення КФК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо вихідний рівень КФК значно

підвищений (>5 разів вище верхньої межі норми), протягом 5-7 днів необхідно зробити додатковий підтверджувальний аналіз. Якщо результат повторного аналізу підтверджує початковий рівень >5 разів вище верхньої межі норми, починати лікування не слід.

#### *Перед початком лікування*

Розувастатин, як і решту інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам із факторами, що спричиняють розвиток міопатії/рабдоміолізу.

До таких факторів належать:

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- 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 розувастатину у плазмі крові (див.розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»);
- одночасне застосування фібратів.

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

#### *У період лікування*

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти свого лікаря про м'язовий біль, слабкість або судоми невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або гарячкою. У цих пацієнтів слід виміряти рівень КФК. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо рівень КФК значно підвищений (>5 разів вище верхньої межі норми) або якщо симптоми з боку м'язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівень КФК  $\leq$  5 верхньої межі норми). У разі зникнення симптомів та нормалізації рівня КФК можна поновити терапію розувастатином або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярний

контроль рівня КФК у пацієнтів без вищевказаних симптомів не потрібний. 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 КФК у сироватці крові, що зберігається навіть після відміни застосування статинів.

У клінічних дослідженнях не було отримано доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин та супутні препарати. Однак підвищення частоти міозиту та міопатії відзначалося у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, ніотиною кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Тому застосовувати розувастатин у комбінації з гемфіброзилом не рекомендується. Сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні розувастатину з фібратами або ніацином потрібно порівняти з потенційними ризиками при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування фібратів та розувастатину в дозі 40 мг протипоказано. Застосовувати розувастатин в поєднанні з фузидовою кислотою не рекомендується. Повідомлялося про випадки рабдоміолізу (в тому числі з летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію. Лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам із гострими, серйозними станами, що свідчать про міопатію або можливість розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (таких, як сепсис, артеріальна гіпотензія, значне хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади або неконтрольовані судоми).

### *Вплив на печінку*

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

Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком лікування та через 3 місяці лікування. Застосування препарату слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці більше ніж утричі перевищує верхню межу норми. Частота повідомлень про серйозні явища з боку печінки (переважно про підвищення рівня трансаміназ печінки) більша 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.

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 застосування розувастатину. Якщо інші причини не виявлено, не слід поновлювати лікування розувастатином.

### *Раса*

Відомо, що у ході досліджень фармакокінетики спостерігалось зростання AUC у пацієнтів монголоїдної раси приблизно вдвічі порівняно з представниками європеїдної раси. Для таких пацієнтів необхідна корекція дози розувастатину (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»). Слід враховувати збільшену системну експозицію при лікуванні пацієнтів монголоїдної раси, у яких гіперхолестеринемія не контролюється у достатній мірі дозами до 20 мг.

### *Інгібітори протеази*

Підвищена системна експозиція до розувастатину спостерігалася у осіб, які застосовували розувастатин разом з різними інгібіторами протеази, у поєднанні із ритонавіром. Слід зважити 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 препарату у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування розувастатину з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза лікарського засобу не скоригована (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «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.

### *Інтерстиціальне захворювання 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 дані свідчать, що статини підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів, яким загрожує високий ризик розвитку діабету в майбутньому, можуть спричиняти гіперглікемію такого рівня, за якого необхідне належне лікування діабету. Цю загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, тому вона не повинна бути підставою для припинення терапії статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6-6,9 ммоль/л, індекс маси тіла (ІМТ) >30 кг/м<sup>2</sup>, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити клінічний та біохімічний контроль. У дослідженні JUPITER зареєстрована загальна частота цукрового діабету становила 2,8% у групі прийому розувастатину та 2,3% – у групі плацебо, переважно у пацієнтів із рівнем глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л.

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

Відомо, що розувастатин як монотерапія не спричиняє зниження базової концентрації кортизолу плазми крові і не впливає на резерв надниркових залоз. Необхідна обережність у разі одночасного застосування розувастатину та інших лікарських засобів, здатних знижувати рівень або активність ендогенних стероїдних гормонів, наприклад кетоконазолу, спіронолактону та циметидину.

### *Діти*

Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ) та вторинних характеристик статевого дозрівання за Таннером у дітей віком від 10 до 17 років, які приймали розувастатин, обмежена періодом тривалістю 1 рік. За вказаний період жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було. Досвід клінічних досліджень застосування препарату дітям та підліткам обмежений, довготривалі ефекти застосування розувастатину (>1 року) на статеве дозрівання невідомі.

У дітей та підлітків, які приймали розувастатин, підвищення рівня КФК >10 разів вище верхньої межі норми та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше

порівняно з такими у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Допоміжні речовини*

Цей лікарський засіб містить лактозу моногідрат, тому якщо у вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

### **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 препарату, малоймовірно, що розувастатин впливатиме на таку здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення у період лікування розувастатином

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

Лікарський засіб 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.

Оскільки інший лікарський засіб цього класу потрапляє 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 препарату в грудне молоко у людини немає (див. розділ «Протипоказання»).

### **Спосіб застосування та дози**

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну холестеринзнижувальну дієту, якої необхідно дотримуватися і протягом лікування. Дозу слід підбирати індивідуально залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, беручи до уваги поточні рекомендації.

Лікарський засіб можна приймати у будь-який час дня, незалежно від вживання

їжі.

### *Лікування гіперхолестеринемії*

Рекомендована початкова доза становить 5мг\* або 10 мг перорально 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і переведених на прийом розувастатину з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. 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»). Враховуючи те, що на тлі застосування лікарського засобу в дозі 40мг небажані реакції виникають частіше, ніж при менших дозах (див. розділ «Побічні реакції»), остаточно титрувати дозу до 40 мг варто лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних порушень (зокрема у хворих із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти мети лікування при застосуванні дози 20мг і які перебуватимуть під регулярним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»). На початку прийому лікарського засобу у дозі 40мг рекомендований нагляд спеціалістів.

### *Профілактика порушень з боку серцево-судинної системи*

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

### *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 розувастатину пацієнтам із тяжкими порушеннями ниркових функцій протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Протипоказання» та

«Фармакокінетика»).

#### *Пацієнти із порушеннями функції печінки*

У пацієнтів із порушеннями функції печінки, що оцінювалися у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не спостерігалось. Однак у 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 препарату пацієнтам, які набрали більше 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю, відсутній. Розувастатин протипоказаний пацієнтам із активними захворюваннями печінки (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Раса*

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція препарату (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг\*. Застосування дози 40мг таким пацієнтам протипоказане.

#### *Генетичний поліморфізм*

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

#### *Пацієнти з і схильністю до розвитку міопатії*

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

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Одночасне застосування*

Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (в тому числі рабдоміолізу) зростає при одночасному застосуванні розувастатину з 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 розувастатином. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із розувастатином уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкорегувати дозу розувастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

\*Застосовувати лікарський засіб у відповідному дозуванні.

## **Діти**

*Застосування лікарського засобу дітям повинен проводити лише спеціаліст.*

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

Звичайна початкова добова доза для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5 мг\* на добу. Лікарський засіб зазвичай приймають перорально в дозах від 5 мг\* до 20 мг 1 раз на добу.

Підвищувати дозу слід відповідно до індивідуальної відповіді дитини на лікування та переносимості препарату, дотримуючись рекомендацій щодо лікування дітей (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії розувастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти повинні дотримуватися і протягом лікування. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу у дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджувалися. Таблетки по 40 мг не застосовують дітям.

### *Діти віком до 10 років*

Досвід лікування дітей віком до 10 років обмежений. Лікарський засіб не рекомендується застосовувати дітям віком до 10 років.

## **Передозування**

Специфічного лікування передозування немає. Лікування симптоматичне, рекомендована підтримуюча терапія. Потрібно контролювати функції печінки та рівень КФК. Ефективність гемодіалізу мало ймовірна.

## **Побічні реакції**

Небажані явища, що відзначаються при застосуванні лікарського засобу, зазвичай легкі та тимчасові. Небажані реакції класифіковані за частотою та системно-органними класами (СОК). За частотою небажані реакції розподілені таким чином: часто ( $\geq 1/100$  та  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  та  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  та  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

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

*З боку шлунково-кишкового тракту:*  
часто: закреп, нудота, абдомінальний біль;  
рідко: панкреатит;  
частота невідома: діарея.

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:*  
рідко: підвищення рівня печінкових трансаміназ;  
дуже рідко: жовтяниця, гепатит.

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

*З боку ендокринної системи:*  
часто :цукровий діабет (частота залежить від наявності факторів ризику: рівень глюкози натще  $\geq 5,6$  ммоль/л, ІМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищені рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

*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).

*З боку психіки:*  
частота невідома: депресія.

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

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

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:*  
нечасто: свербіж, висипання, кропив'янка;

частота невідома: синдром Стівенса-Джонсона.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:*

часто: міалгія;

рідко: міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз;

дуже рідко: артралгія;

частота невідома: порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами;

імуноопосередкована некротизуюча міопатія.

*З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз:*

дуже рідко: гінекомастія.

*Загальні розлади та реакції у місці введення:*

часто: астенія;

частота невідома: набряк.

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

*Вплив на нирки*

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу 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 у деяких часових точках у процесі 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 + спостерігалось при дозі 20 мг. У більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень на сьогодні не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На тлі застосування препарату спостерігались випадки гематурії; за даними клінічних досліджень частота її мала.

*Вплив на скелетну мускулатуру*

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

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозозалежне зростання рівня КФК; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівень КФК підвищений (>5 разів вище верхньої межі норми), 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 підвищення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. При застосуванні розувастатину також відмічалось підвищення рівня HbA1c.

На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:

- Розлад статевої функції.
- Окремі випадки інтерстиціальної хвороби легень, особливо при тривалому застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»).
- Частота повідомлень про рабдоміоліз, серйозні порушення з боку нирок та печінки (переважно підвищення активності печінкових трансаміназ) більша при застосуванні препарату в дозі 40 мг.

Можливе виникнення такої небажаної реакції, як летальна та нелетальна печінкова недостатність. Оскільки про цю реакцію повідомлялося спонтанно із популяції невизначеної кількості, неможливо достовірно оцінити її частоту або встановити наявність причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням лікарського засобу.

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

### *Діти*

Підвищення рівня КФК > 10 разів вище верхньої межі норми 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 важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

### **Термін придатності**



3 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 контурних чарункових упаковок в пачці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

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

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

### **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).