

## **Склад**

*діюча речовина:* rosuvastatine;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить розувастатину 20 мг що еквівалентно 20,8 мг розувастатину кальцію;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, тип 1; лактози моногідрат, тип 2; целюлоза мікрокристалічна; натрію цитрат; кросповідон тип Б; кремній колоїдний безводний; магнію стеарат; оболонка (барвник Opadry II білий 33G28523, гіпромелоза, лактози моногідрат, макрогол, триацетин, титану діоксид (E 171)).

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*20 мг:* круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, з тисненням «20» з одного боку.

## **Фармакотерапевтична група**

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

## **Фармакодинаміка**

Розувастатин знижує підвищені рівні холестерину-ЛПНЩ, загального холестерину і тригліцеридів, а також підвищує рівень холестерину-ЛПВЩ (ліпопротеїни високої щільності).

Препарат також знижує рівні аліпопротеїну В (АпоВ), холестерину-неЛПНЩ, холестерину-ЛПДНЩ, тригліцеридів-ЛПДНЩ і підвищує рівень аполіпопротеїну А-I (АпоА-I) (див. таблицю).

Розувастатин також зменшує показник співвідношення холестерин-ЛПНЩ/холестерин ЛПВЩ, загальний холестерин/холестерин-ЛПВЩ, холестерин неЛПВЩ/холестерин-ЛПВЩ і АпоВ/АпоА-I.

Дозозалежна відповідь у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (тип IIa і IIb) (скоригований середній відсоток змін порівняно з початковим значенням)

Доза	N	X-ЛПНЩ	загальний холестерин	X-ЛПВЩ	ТГ	неЛПВЩ-Х	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 лікування, а 90 % максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні і в подальшому зберігається.

## **Фармакокінетика**

### *Всмоктування*

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

### *Розподіл*

Розувастатин екстенсивно поглинається печінкою, яка є основним місцем синтезу холестерину і кліренсу холестерину-ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Близько 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми крові, головним чином з альбуміном.

### *Метаболізм*

Розувастатин піддається обмеженому метаболізму (приблизно 10 %). In vitro дослідження метаболізму з використанням гепатоцитів людини вказують на те, що розувастатин є слабким субстратом для метаболізму, опосередкованого цитохромом P450. CYP2C9 є головним задіяним ізоферментом, а 2C19, 3A4 і 2D6 задіяні меншою мірою. Основними ідентифікованими метаболітами є N-дисметил і лактонові метаболіти. Метаболіт

N-дисметилу приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, а лактонові форми вважаються клінічно неактивними. На розувастатин припадає більше 90 % активності інгібітору ГМГ КоА у циркулюючій крові.

### *Виведення*

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з калом (включаючи абсорбовану і неабсорбовану діючу речовину), а решта виводиться із

сечею.

Приблизно 5 % виводиться із сечею у незміненому вигляді. Період напіввиведення із плазми крові становить приблизно 19 годин. Період напіввиведення не продовжується при застосуванні вищих доз. Середній геометричний показник кліренсу плазми крові становить приблизно 50 л/годину (коефіцієнт варіації 21,7 %). Як і у випадку інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази, у процесі печінкового захоплення розувастатину бере участь мембранний переносник ОАТР-С. Цей переносник відіграє важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

### *Лінійність*

Системна експозиція розувастатину посилюється пропорційно до дози. Після багаторазового щоденного застосування не спостерігається змін фармакокінетичних показників.

### *Окремі групи*

#### *Вік та стать*

Вік і стать не впливають клінічно значущим чином на фармакокінетику розувастатину у дорослих. Фармакокінетика розувастатину у дітей і підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була аналогічною такій у дорослих добровольців (див. розділ «Діти»).

#### *Раса*

Фармакокінетичні дослідження демонструють збільшення середніх показників AUC і C<sub>max</sub> у представників монголоїдної раси (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців і корейців) порівняно з представниками європеїдної раси; у представників азіатської раси середні показники AUC і C<sub>max</sub> збільшуються приблизно в 1,3 раза. Популяційний фармакокінетичний аналіз свідчить про відсутність клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці між європеїдною і негроїдною расами.

#### *Порушення функції нирок*

У ході дослідження з участю пацієнтів із різними ступенями порушення функції нирок, при захворюваннях нирок легкого та помірного ступенів тяжкості не спостерігалось впливу на плазмові концентрації розувастатину і N-дисметил метаболіту. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (КК < 30 мл/хвилину) спостерігалось збільшення плазмової концентрації у 3 рази і збільшення концентрації N-дисметил метаболіту у 9 разів порівняно зі здоровими

добровольцями. Концентрації розувастатину у плазмі крові при рівноважному стані у пацієнтів, яким проводиться гемодіаліз, були приблизно на 50 % більшими, ніж у здорових добровольців.

### *Порушення функції печінки*

У ході дослідження з участю пацієнтів з різними ступенями порушення функції печінки при показнику 7 або нижче за шкалою Чайлда-П'ю системна експозиція розувастатину не посилювалась. Однак у 2 пацієнтів з показниками 8 та 9 за шкалою Чайлд-П'ю спостерігалось посилення системної експозиції принаймні у 2 рази порівняно з пацієнтами з нижчими показниками за шкалою Чайлд-П'ю. Немає досвіду застосування препарату пацієнтам з показником вище 9 за шкалою Чайлд-П'ю.

### *Діти*

Фармакокінетичні показники у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією у віці від 10 до 17 років до кінця не вивчені. Невелике фармакокінетичне дослідження застосування розувастатину (у вигляді таблеток) у 18 дітей продемонструвало, що експозиція препарату у дітей співставна з такою у дорослих пацієнтів. Крім того, результати вказують на відсутність вираженого відхилення від дозопропорційності.

## **Показання**

### *Лікування гіперхолестеринемії*

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

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

### *Профілактика серцево-судинних порушень*

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

## **Протипоказання**

- гіперчутливість до розувастатину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- захворювання печінки в активній стадії, включаючи стійке підвищення активності трансаміназ сироватки крові невідомої етіології, а також підвищення активності будь-якої трансамінази сироватки крові більше ніж у 3 рази вище верхньої межі норми (ВМН);
- тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хвилину);
- міопатія;
- одночасне застосування з циклоспорином;
- період вагітності або годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні протизаплідні засоби.

Препарат у дозі 40 мг протипоказаний пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. Такі фактори включають:

- помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хвилину);
- гіпотиреоз;
- спадкові захворювання м'язової системи в особистому або сімейному анамнезі;
- в анамнезі – міотоксичність при застосуванні іншого інгібітору ГМГ КоА-редуктази або фібрату;
- зловживання алкоголем;
- стани, при яких можуть зростати рівні препарату у плазмі крові;
- належність до монголоїдної раси;
- супутнє застосування фібратів (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»).

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

*Вплив супутніх препаратів на розувастатин*

*Інгібітори транспортних білків*

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, у тому числі печінкового транспортера захоплення ОАТР1В1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування розувастатину з лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 2).

## *Циклоспорин*

При одночасному застосуванні розувастатину і циклоспорину показники AUC розувастатину були в середньому у 7 разів вищими за показники у здорових добровольців. Розувастатин протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування не впливає на концентрацію циклоспорину у плазмі крові.

## *Езетиміб*

Одночасне застосування розувастатину в дозі 10 мг та езетимібу 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза (таблиця 2). Однак фармакодинамічну взаємодію між розувастатином та езетимібом, що може призвести до виникнення побічних реакцій, виключити не можна (див. розділ «Особливості застосування»).

## *Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні препарати*

Одночасне застосування розувастатину і гемфіброзилу призводить до збільшення показників C<sub>max</sub> і AUC розувастатину у 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»).

Виходячи з даних спеціальних досліджень взаємодії, значущої фармакокінетичної взаємодії з фенофібратом не очікується, але може виникати фармакодинамічна взаємодія.

Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати і ніацин (нікотинова кислота) у ліпідознижувальних дозах (دوزи вище або еквівалентні 1 г/добу) підвищували ризик виникнення міопатії при одночасному застосуванні з інгібіторами ГМГ КоА-редуктази, можливо, у зв'язку з тим, що останні можуть спричиняти розвиток міопатії при монотерапії. Доза 40 мг протипоказана при одночасному застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Також лікування пацієнтів слід розпочинати з дози 5 мг.

## *Інгібітори протеази*

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати експозицію розувастатину (див. таблицю 2). Наприклад, у дослідженні фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та C<sub>max</sub> розувастатину приблизно в 3 та 7

разів відповідно. Одночасне застосування розувастатину та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози розувастатину, виходячи з очікуваного зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 2).

### *Антациди*

Одночасне застосування розувастатину та антациду у вигляді суспензії, що містить алюмінію і магнію гідроксид, призводить до зниження концентрації розувастатину у плазмі крові приблизно на 50 %. Такий ефект був менше вираженим, коли антацид застосовували через 2 години після прийому розувастатину. Клінічне значення такої взаємодії не вивчали.

### *Еритроміцин*

Одночасне застосування розувастатину та еритроміцину призводить до зниження AUC (0-t) розувастатину на 20 % і C<sub>max</sub> розувастатину на 30 %. Така взаємодія може виникнути внаслідок посилення моторики кишечника в результаті застосування еритроміцину.

### *Ферменти цитохрому P 450*

Результати досліджень *in vitro* і *in vivo* показали, що розувастатин не інгібує і не індукує ізоферменти цитохрому P 450. Крім того, розувастатин є слабким субстратом для таких ізоферментів. Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій між розувастатином і флуконазолом (інгібітор CYP2C9 і CYP3A4) та кетоконазолом (інгібітор CYP2A6 і CYP3A4).

### *Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину*

При необхідності застосування препарату Ромазик з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозиції розувастатину, дозу препарату потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція препарату (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування Ромазіку слід розпочинати з дози 5 мг 1 раз на добу. Максимальну добову дозу препарату слід скоригувати таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала експозицію, що відзначається при прийомі дози 40 мг/добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із препаратом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзілом доза розувастатину становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні з комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 раза), При одночасному застосуванні з циклоспорином – 5 мг (збільшення в 7,1 раза).

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

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину *
Циклоспорин від 75 мг двічі на добу до 200 мг двічі на добу, 6 місяців	10 мг 1 раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 раза
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Симепривір 150 мг 1 раз на добу, 7 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,8 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Гемфіброзил 600 мг двічі 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 двічі на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раза
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг двічі на добу	Не відомо	↑ 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза **
Езетиміб 10 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раза **
Фозампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Алеглітазар 0,3 мг, 7 днів	40 мг, 7 днів	↔



Силімарин 140 мг тричі на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Фенофібрат 67 мг тричі на добу, 7 днів	10 мг, 7 днів	↔
Рифампін 450 мг 1 раз на добу, 7 днів	20 мг, одноразова доза	↔
Кетоконазол 200 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↔
Флуконазол 200 мг 1 раз на добу, 11 днів	80 мг, одноразова доза	↔
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ 20 %
Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ 47 %
Регорафеніб 160 мг, 1 раз на добу, 14 днів	5 мг разова доза	↑ 3,8 раз
Велпатасвір 100 мг, 1 раз на добу	10 мг разова доза	↑ 2,7 раз
Омбітасвір 25 мг/паритапревір 150 мг/ Ритонавір 100 мг 1 раз на добу/ дасабувір 400 мг двічі на добу, 14 днів	5 мг разова доза	↑ 2,6 раз
Гразопревір 200 мг/ Елбасвір 50 мг 1 раз на добу, 11 днів	10 мг разова доза	↑ 2,3 раз
Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг один раз на добу, 7 днів	5 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 раз

\* 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 - ↓.

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

### *Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби*

#### *Антагоністи вітаміну К*

Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування розувастатину або при підвищенні його дози у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К (наприклад варфарин або інший кумариновий антикоагулянт), можливе підвищення Міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Припинення застосування розувастатину або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

#### *Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)*

Одночасне застосування розувастатину і пероральних контрацептивів призводить до збільшення показників AUC естрадіолу і норгестрелу на 26 % і 34 % відповідно. Таке підвищення концентрацій у плазмі крові необхідно враховувати при підборі доз пероральних контрацептивів. Фармакокінетичних даних стосовно пацієнтів, які одночасно застосовують розувастатин і ГЗТ, немає, тому подібний ефект виключити не можна. Однак таку комбінацію широко застосовували під час клінічних досліджень, і пацієнтки переносили її добре.

#### *Інші лікарські засоби*

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

#### *Лопінавір/ритонавір*

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

#### *Фузидова кислота.*

Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз, може бути підвищений при одночасному системному застосуванні фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний, фармакокінетичний або як

фармакодинамічний, так і фармакокінетичний) досі невідомий. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи рідкісні летальні випадки) у пацієнтів, які застосовують цю комбінацію.

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

### *Діти*

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

## **Особливості застосування**

### *Вплив на нирки*

У пацієнтів, які отримували лікування розувастатином у найвищих дозах, зокрема 40 мг, спостерігалася протеїнурія (виявлена із застосуванням тест-смужок), зазвичай канальцевого походження, яка у більшості випадків була тимчасовою або нетривалою. Протеїнурія не була прогнозуючим фактором виникнення гострого або прогресуючого захворювання нирок, тому слід розглянути питання про обстеження функції нирок пацієнтів, які отримують препарат у дозі 40 мг.

### *Вплив на скелетні м'язи*

Повідомляли про вплив на скелетні м'язи (міалгію, міопатію і рідко – рабдоміоліз) у пацієнтів, які отримували лікування розувастатином у будь-якій дозі, і особливо – у дозах вище 20 мг.

Дуже рідко повідомляли про випадки рабдоміолізу при застосуванні езетимібу в комбінації з інгібіторами ГМГ КоА-редуктази. Не можна виключити фармакодинамічну взаємодію; слід з обережністю проводити таке комбіноване лікування.

Як і щодо інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази, у ході постмаркетингового застосування препарату з більшою частотою повідомляли про виникнення рабдоміолізу, асоційованого з лікуванням розувастатином, при застосуванні дози 40 мг. Є повідомлення про рідкісні випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії, що клінічно проявляється стійкою проксимзальною м'язовою слабкістю і підвищенням рівня сироваткової креатинкінази, під час лікування або після припинення лікування статинами, включаючи розувастатин. У такому разі можуть бути необхідними додаткові нейром'язові і серологічні дослідження,

лікування імуносупресивними препаратами.

### *Визначення рівня креатинкінази*

Визначення рівня креатинкінази (КК) не слід проводити після інтенсивних фізичних навантажень або при наявності інших вірогідних причин підвищення КК, що може призвести до неправильної інтерпретації результатів. Якщо початкові рівні КК значно підвищені (більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми), слід провести повторний тест через 5–7 днів. Терапію препаратом не слід розпочинати, якщо повторний тест підтверджує, що початковий рівень КК більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми.

### *Перед лікуванням*

Розувастатин, як і інші інгібітори ГМГ КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам із факторами схильності до розвитку міопатії/рабдоміолізу. Такі фактори включають:

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- спадкові захворювання м'язової системи у власному або сімейному анамнезі;
- в анамнезі – міотоксичність при застосуванні іншого інгібітору ГМГ КоА-редуктази або фібрату;
- зловживання алкоголем;
- вік  $\geq$  70 років;
- стани, при яких можуть зростати рівні препарату у плазмі крові плазмі (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»);
- одночасне застосування фібратів.

У таких пацієнтів ризик при лікуванні слід співставити з потенційними перевагами, а також рекомендовано проводити клінічний моніторинг. Якщо початкові рівні КК значно підвищені (більше ніж у 5 разів перевищують верхню межу норми), не слід розпочинати лікування.

### *У період лікування*

Пацієнтів слід проінформувати про необхідність негайно звернутися до лікаря при несподіваному виникненні болю, слабкості або спазмів у м'язах, особливо якщо вони поєднуються з нездужанням або гарячкою. У таких пацієнтів слід визначити рівень КК. Лікування слід припинити, якщо рівні КК значно підвищені (більше ніж у 5 разів перевищують верхню межу норми) або якщо симптоми сильно виражені і призводять до щоденного дискомфорту (навіть якщо рівні КК

менше ніж у 5 разів перевищують верхню межу норми). Якщо симптоми зникають і рівні КК повертаються у межі норми, слід розглянути питання про повторне застосування розувастатину або альтернативного інгібітору ГМГ КоА-редуктази в найнижчих дозах і під ретельним спостереженням.

Регулярно перевіряти рівні КК в асимптоматичних пацієнтів немає потреби. Дуже рідко повідомляли про випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, в тому числі розувастатином. Клінічними проявами ІОНМ є слабкість проксимальних м'язів та підвищення рівня креатинкінази у сироватці крові, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

Під час досліджень не спостерігалось ознак посилення впливу на скелетні м'язи у невеликої кількості пацієнтів, які отримували розувастатин і супутню терапію. Однак зростання частоти виникнення міозиту і міопатії спостерігали у пацієнтів, які отримували інші інгібітори ГМГ КоА-редуктази одночасно з похідними фіброєвої кислоти, включаючи гемфіброзил, циклоспорином, ніотиною кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази і макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик виникнення міопатії при одночасному застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ КоА-редуктази. Тому комбінація розувастатину і гемфіброзилу не рекомендована.

Переваги подальших змін у рівнях ліпідів при комбінованому застосуванні розувастатину з фібратами або ніацином слід ретельно співставити з потенційними ризиками застосування таких комбінацій. Доза 40 мг протипоказана для одночасного застосування з фібратами (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Розувастатин не слід застосовувати одночасно з препаратами для системного застосування, що містять фузидову кислоту, та протягом 7 днів після припинення застосування фузидової кислоти. Пацієнтам, для яких системне застосування фузидової кислоти є необхідним, слід припинити прийом статинів на цей період. Повідомляли про випадки рабдоміолізу (включаючи рідкісні летальні випадки) у пацієнтів, які приймали фузидову кислоту в комбінації зі статинами. Пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря, якщо вони помічають у себе симптоми слабкості м'язів або при появі болю у м'язах.

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

У виняткових випадках, якщо потрібне пролонговане системне застосування фузидової кислоти, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, необхідність

одночасного застосування розувастатину та фузидової кислоти слід детально розглядати в кожному конкретному випадку під ретельним наглядом лікаря.

Розувастатин не слід застосовувати пацієнтам із гострими серйозними станами, що можуть вказувати на міопатію або провокувати розвиток ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (такими як сепсис, артеріальна гіпотензія, обширне хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні або електролітні порушення; неконтрольовані епілептичні напади).

### *Вплив на печінку*

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

Рекомендовано перевіряти показники функції печінки перед початком лікування і через 3 місяці після початку лікування. Розувастатин слід відмінити або зменшити дозу препарату, якщо рівень трансаміназ сироватки крові більше ніж у 3 рази перевищує верхню межу норми. У ході постмаркетингового застосування препарату з більшою частотою повідомляли про виникнення серйозних реакцій з боку печінки (головним чином, про зростання рівнів трансаміназ сироватки крові) при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, що виникла внаслідок гіпотиреозу або нефротичного синдрому, слід провести лікування основного захворювання перед початком застосування розувастатину.

У післяреєстраційному періоді зрідка повідомляли про летальні або нелетальні випадки печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали статини, у тому числі розувастатин. Якщо на тлі лікування розувастатином розвивається серйозне ураження печінки з клінічною симптоматикою та/або гіпербілірубінемією чи жовтяницею, слід негайно припинити прийом препарату. Якщо інші причини не виявлено, не слід поновлювати лікування розувастатином.

### *Раса*

Фармакокінетичні дослідження вказують на посилення експозиції у представників монголоїдної раси порівняно з представниками європеїдної раси. Для таких пацієнтів необхідна корекція дозування розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»). Для пацієнтів азійської раси початкова доза Ромазику повинна бути 5 мг. Підвищена концентрація розувастатину у плазмі крові була помічена в азійських пацієнтів (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Слід взяти до уваги збільшену системну експозицію при лікуванні пацієнтів монголоїдної раси,

у яких гіперхолестеринемія не контролюється адекватно дозами до 20 мг.

### *Інгібітори протеази*

Підвищена системна експозиція до розувастатину спостерігалася в осіб, які застосовували розувастатин супутньо з різними інгібіторами протеази у поєднанні з ритонавіром. Слід обміркувати як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою розувастатину у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози Ромазіку у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза Ромазіку не скоригована (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Інтерстиційне захворювання легень*

Про виняткові випадки інтерстиційного захворювання легень повідомляли при застосуванні деяких статинів, особливо при тривалому лікуванні (див. розділ «Побічні реакції»). Прояви можуть включати диспное, непродуктивний кашель і погіршення загального стану (слабкість, зниження маси тіла і гарячка). Якщо у пацієнта підозрюється інтерстиційне захворювання легень, лікування статинами слід припинити.

### *Цукровий діабет*

Деякі факти свідчать, що статини, підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів, яким загрожує високий ризик розвитку діабету в майбутньому, можуть спричиняти гіперглікемію такого рівня, коли необхідне належне лікування діабету. Цю загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, і тому вона не має бути підставою для припинення терапії статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6-6,0 ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно з національними настановами.

Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, при застосуванні розувастатину спостерігалася зростання HbA<sub>1c</sub> та рівнів глюкози у сироватці крові. У деяких випадках ці показники можуть перевищувати граничне значення для діагностики цукрового діабету, насамперед у пацієнтів з високим ризиком розвитку діабету.

У клінічних дослідженнях було показано, 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 рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, наприклад кетоконазолу, спіронолактону та циметидину.

### *Діти*

Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ (індексу маси тіла) та вторинних характеристик статевого дозрівання за Таннером у дітей віком від 10 до 17 років, які приймали розувастатин, обмежена періодом тривалістю 1 рік. Після 52 тижнів досліджуваного лікування жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було (див. розділ «Фармакодинаміка»). Досвід клінічних досліджень застосування препарату дітям та підліткам обмежений, і довготривалі ефекти застосування розувастатину (> 1 рік) на статеве дозрівання невідомі.

У клінічному дослідженні у дітей та підлітків, які приймали розувастатин протягом 52 тижнів, підвищення рівня КК > 10 разів вище ВНМ та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше порівняно з такими у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Непереносимість лактози*

Пацієнтам з такими рідкісними станами як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози не слід застосовувати даний препарат.

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

Дослідження з визначення впливу розувастатину на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили.

При керуванні автотранспортом або іншими механізмами необхідно враховувати можливість виникнення запаморочення у період лікування.

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

Розувастатин протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати належні засоби контрацепції.



Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину необхідні для розвитку плода, потенційний ризик інгібування ГМГ КоА-редуктази перевищує можливу користь від застосування препарату у період вагітності. Дані досліджень на тваринах щодо токсичного впливу на репродуктивну функцію обмежені.

Якщо вагітність настає у період застосування даного препарату, лікування слід негайно припинити.

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

### **Спосіб застосування та дози**

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну холестеринзнижувальну дієту, якої слід дотримуватися протягом лікування. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, керуючись діючими узгодженими рекомендаціями.

Препарат можна застосовувати у будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку ковтають цілою, запиваючи водою.

### *Лікування гіперхолестеринемії*

Рекомендована початкова доза становить 5 мг або 10 мг перорально 1 раз на добу для пацієнтів, які вперше застосовують статини, а також для пацієнтів, яких переводять з прийому інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази. При підборі початкової дози у кожного окремого пацієнта слід враховувати рівень холестерину і ризик виникнення серцево-судинних ускладнень у майбутньому, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. Якщо необхідно, дозу можна поступово збільшувати, але не раніше ніж через 4 тижні. У зв'язку з підвищеною частотою розвитку побічних реакцій при застосуванні дози 40 мг порівняно з меншими дозами (див. розділ «Побічні реакції») питання про титрування до максимальної дози 40 мг слід розглядати лише стосовно пацієнтів з тяжкою формою гіперхолестеринемії при високому ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (особливо у пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не досягнуто бажаного результату лікування при застосуванні дози 20 мг та які знаходяться під регулярним подальшим спостереженням (див. розділ «Особливості застосування»). При призначенні дози 40 мг рекомендовано нагляд

спеціаліста.

### *Профілактика серцево-судинних захворювань*

У ході дослідження зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань препарат застосовували у дозі 20 мг на добу.

### *Застосування пацієнтам літнього віку*

Для пацієнтів віком від 70 років рекомендована початкова доза становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»).

Немає необхідності в іншій корекції дози залежно від віку.

### *Дозування для пацієнтів із порушенням функції нирок*

Немає необхідності у корекції дози для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого та помірного ступеня тяжкості.

Для пацієнтів із порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості рекомендована початкова доза становить 5 мг (кліренс креатиніну < 60 мл/хвилину). Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості. Протипоказано застосування розувастатину у будь-якій дозі пацієнтам із порушенням функції нирок тяжкого ступеня (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

### *Дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки*

У пацієнтів з показником 7 або нижче за шкалою Чайлда-П'ю системна експозиція розувастатину не посилюється. Однак спостерігалось посилення експозиції у пацієнтів з показником 8 або 9 за шкалою Чайлда-П'ю (див. розділ «Фармакокінетика»). У таких пацієнтів слід розглянути питання про обстеження функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Немає досвіду застосування препарату пацієнтам з показником, що перевищує 9 за шкалою Чайлда-П'ю. Розувастатин протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії.

### *Раса*

Посилення системної експозиції спостерігалось у пацієнтів монголоїдної раси. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза становить 5 мг (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Препарат у дозі 40 мг таким пацієнтам протипоказаний.

### *Генетичний поліморфізм*

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

### *Дозування для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії*

Для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії рекомендована початкова доза препарату становить 5 мг. Таким пацієнтам доза 40 мг протипоказана (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 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, у тому числі комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі можливості слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів та, у разі необхідності, тимчасово перервати терапію препаратом Ромазик. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із розувастатином уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкорегувати дозу препарату Ромазик (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### **Діти**

Застосування препарату дітям має проводити лише спеціаліст.

Застосовувати дітям та підліткам віком від 10 до 17 років (хлопчики на стадії розвитку II та вище за Таннером та дівчата, в яких менструації почалися щонайменше 1 рік тому).

Звичайна початкова добова доза для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5 мг на добу. Препарат слід приймати 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 діету, якої пацієнти

мають дотримуватися і протягом лікування. Безпеку та ефективність лікарського засобу у дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджували.

Таблетки по 40 мг не застосовувати дітям.

### *Діти віком до 10 років*

Досвід лікування дітей віком до 10 років обмежений застосуванням препарату у невеликої кількості пацієнтів (віком від 8 до 10 років) із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. Таким чином, препарат Ромазик не рекомендується застосовувати дітям віком до 10 років.

### **Передозування**

Немає специфічного лікування у випадку передозування. При передозуванні слід проводити симптоматичне лікування пацієнта, а також підтримуючі заходи при необхідності. Слід контролювати функцію печінки та рівнів КК. Малоімовірно, що гемодіаліз буде ефективним.

### **Побічні реакції**

Побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні розувастатину, були зазвичай легкими. У ході досліджень менше 4 % пацієнтів, які застосовували розувастатин, припинили лікування з причини виникнення побічних реакцій.

Небажані реакції класифіковані за частотою та системно-органими класами (СОК). Частоти побічних реакцій класифіковано таким чином:

- часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ );
- нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ );
- рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ );
- дуже рідко ( $< 1/10000$ );
- невідомо (неможливо встановити за існуючими даними).

### *З боку крові та лімфатичної системи*

Рідко: тромбоцитопенія.

### *З боку імунної системи*

Рідко: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк.

### *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).

### *Психічні розлади*

Частота невідома: депресія.

### *З боку нервової системи*

Часто: головний біль, запаморочення.

Дуже рідко: поліневропатія, втрата пам'яті.

Частота невідома: периферична нейропатія, розлади сну (у тому числі безсоння та нічні кошмари).

### *З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння*

Частота невідома: кашель, задишка.

### *З боку шлунково-кишкового тракту*

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 і кропив'янка.

Частота невідома: синдром Стівенса-Джонсона.

### *З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини*

Часто: міалгія.

Рідко: міопатія (включаючи міозит) і рабдоміоліз, вовчако-подібний 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.

#### *Порушення загального стану та пов'язані зі способом застосування препарату*

Часто: астенія.

Частота невідома: набряк.

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

#### *Вплив на нирки*

У пацієнтів, які отримували лікування розувастатином, спостерігалася протеїнурія (виявлена із застосуванням тест-смужок), зазвичай канальцевого походження. Зміну кількості білка сечі, від відсутності або слідів білка до ++ або більше, спостерігали у < 1 % пацієнтів у певні моменти часу протягом лікування у дозах 10 мг і 20 мг, а також приблизно у 3 % пацієнтів, які отримували дозу 40 мг. При застосуванні препарату у дозі 20 мг спостерігалася незначне збільшення кількості білка, від відсутності або слідів білка до +. У більшості випадків протеїнурія знижувалась або зникала спонтанно при продовженні терапії, а також не була прогностуючим фактором виникнення гострого або прогресуючого захворювання нирок.

Повідомляли про випадки гематурії; за даними досліджень частота їх мала.

#### *Вплив на скелетні м'язи*

Повідомляли про вплив на скелетні м'язи: міалгію, міопатію (включаючи міозит) і рідко – про рабдоміоліз у пацієнтів, які отримували лікування розувастатином у будь-якій дозі, особливо – у дозах вище 20 мг.

Дозозалежне зростання рівнів КК спостерігали у пацієнтів, які застосовували розувастатин; більшість випадків були легкими, асимптоматичними і транзиторними. Якщо рівні КК підвищуються (більше ніж у 5 разів порівняно з верхньою межею норми), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

## *Вплив на печінку*

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази, дозозалежне зростання активності трансаміназ спостерігали у невеликій кількості пацієнтів, які застосовували розувастатин; більшість випадків були легкими, асимптоматичними і транзиторними. При застосуванні розувастатину також відзначалося підвищення рівнів HbA1c.

На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:

- розлад статевої функції;
- окремі випадки інтерстиціальної хвороби легень, особливо при тривалому застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота повідомлень про рабдоміоліз, серйозні порушення з боку нирок та печінки (переважно підвищення активності печінкових трансаміназ) більша при застосуванні препарату в дозі 40 мг.

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

Зрідка у післяреєстраційному періоді 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 (від 1 дня до років) та до зникнення симптомів (медіана – 3 тижні).

## *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 з участю дітей та підлітків порівняно з дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей та підлітків був подібним до такого у дорослих.

## **Термін придатності**

2 роки.

## **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °С у сухому, захищеному від світла місці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

## **Упаковка**

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

## **Категорія відпуску**

За рецептом.

## **Виробник**

Фармацевтичний завод «Польфарма» С. А.

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

Ул. Пельплиньска 19 83-200, Старогард Гданьски, Польша.

## **Джерело інструкції**

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