

## **Склад**

*діюча речовина:* розувастатин;

1 таблетка містить розувастатину 10 мг у вигляді розувастатину кальцію;

*допоміжні речовини:*

*ядро:* целюлоза мікрокристалічна, лактоза безводна, кросповідон, повідон, натрію стеарилфумарат;

*покриття для таблеток по 10 мг:* спирт полівініловий частково гідролізований, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), кармоїзин (Е 122), індиготин (Е 132).

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості: таблетки 10 мг:* світло-рожеві або рожеві круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «N» з одного боку та тисненням «10» з іншого боку таблетки; без тріщин та сколів.

## **Фармакотерапевтична група**

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

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

### *Фармакодинамічна дія*

Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів і підвищує рівень холестерину ЛПВЩ. Він також зменшує рівень апоВ, ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень апоА-I (див. таблицю 1). Розувастатин також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та апоВ/апоА-I.

Таблиця 1

Відповідь на дозу у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу Іа та Іб (відкоригована середня відсоткова 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 препарату, 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 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, 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), решта виводиться із сечею. Період напіввиведення із плазми становить приблизно 19 годин і не збільшується при підвищенні дози. Середнє геометричне значення кліренсу препарату із плазми крові становить приблизно 50 л/годину (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 клінічного значущого впливу віку або статі на фармакокінетику розувастатину у дорослих. Фармакокінетика розувастатину у дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була подібною до фармакокінетики у дорослих добровольців (див. розділ «Діти»).

#### *Раса*

Дослідження фармакокінетики виявили, що у пацієнтів монголоїдної раси (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців) медіанні значення 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 у 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 у 3 рази, а рівні N-десметил-метаболіту – в 9 разів вищими, ніж у здорових добровольців. Рівноважні плазмові концентрації розувастатину у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, були приблизно на 50 % вищими, ніж у здорових добровольців.

### *Порушення функції печінки*

У дослідженні пацієнтів із 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, у 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 с.521CC та ABCG2 с.421AA експозиція розувастатину (AUC) 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 розувастатину.

### *Діти*

Фармакокінетичні параметри у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 10 до 17 років повністю не визначені. Невелике

дослідження фармакокінетики розувастатину (у формі таблеток) за участю 18 пацієнтів дитячого віку показало, що експозиція препарату у дітей подібна до експозиції у дорослих пацієнтів. Також результати свідчать, що значних відхилень пропорційно дозам не очікується.

## **Показання**

### *Лікування гіперхолестеринемії*

Дорослим, підліткам та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (тип Іа, у тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (тип ІІb) як доповнення до дієти, коли ефективність дієти або інших немедикаментозних засобів лікування (таких як фізичні вправи, зменшення маси тіла) недостатня.

При гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших ліпідознижувальних засобів (таких як аферез ЛПНЩ) або у випадках, коли такі види лікування не є доречними.

### *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 допоміжної речовини препарату;
- активні захворювання печінки, в тому числі стійкі підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-які підвищення трансаміназ у сироватці, що втричі перевищують верхню межу норми (ВМН);
- тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- міопатія;
- одночасний прийом циклоспорину;
- період вагітності та годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать:

- порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);

- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;
- зловживання алкоголем;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня препарату у 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 та інші види взаємодій**

### Вплив інших лікарських засобів 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», «Спосіб застосування та дози», таблицю 2).

#### *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 2). Розувастатин протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування не впливало на концентрацію циклоспорину в плазмі крові.

#### *Інгібітори протеаз*

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати експозицію розувастатину (див. таблицю 2). Зафіксовано, що одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/ 100 мг

ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та  $C_{\max}$  розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування розувастатину та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози розувастатину, виходячи з очікуваного зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози»).

#### *Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні препарати*

Одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу призводило до зростання AUC та  $C_{\max}$  розувастатину в 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижуючі 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 рази. 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 антациду, що містить алюмінію та магнію гідроксид, призводить до зменшення концентрації розувастатину в плазмі 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 %. Така взаємодія може бути спричинена підвищенням перистальтики кишечника внаслідок дії еритроміцину.

## *Фузидова кислота*

Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, може підвищуватися при одночасному системному застосуванні фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний або фармакокінетичний) дотепер невідомий. Зафіксовано випадки рабдоміолізу (у тому числі з летальним наслідком) у пацієнтів, які отримують цю комбінацію. Якщо системне лікування фузидовою кислотою необхідно, лікування розувастатином слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою (див. розділ «Особливості застосування»).

## *Ферменти цитохрому P450*

Розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому P450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого P450, не очікується. Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

## *Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину*

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

## 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
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
Симепривір 150 мг 1 раз на добу, 7 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,8 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, 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 - навантаження, після цього 75 мг на 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ 2 раза
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза

Елтромбопаг 75 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раз
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раз
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раз
Дронедарон 400 мг 2 рази на добу	Невідомо	↑ 1,4 раз
Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раз **
Езетиміб 10 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раз **
Фозампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг 2 рази 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 %	

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

Збільшення позначено значком  $\uparrow$ , відсутність змін – значком  $\leftrightarrow$ , зменшення –  $\downarrow$ .

\*\* 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 та пероральних контрацептивів призводило до підвищення АUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення рівнів препаратів у плазмі крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Даних щодо фармакокінетики препаратів 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*

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

#### *Лопінавір/ритонавір*

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

## *Діти*

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

## **Особливості застосування**

### *Вплив на нирки*

У пацієнтів, які застосовували розувастатин у високих дозах, особливо 40 мг, відзначалися випадки протеїнурії (визначеної у результаті аналізу за тест-смужками), переважно канальцевої за походженням та у більшості випадків тимчасової або нетривалої. Протеїнурія не свідчила про гостре або прогресуюче захворювання нирок. Небажані явища з боку нирок відзначалися частіше при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають препарат у дозі 40 мг, функцію нирок слід перевіряти регулярно.

### *Вплив на скелетну мускулатуру*

Ураження скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та рідко – рабдоміоліз, спостерігаються у пацієнтів при застосуванні усіх доз розувастатину, а особливо при дозах більше 20 мг. При застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази зафіксовано випадки розвитку рабдоміолізу. Не можна виключати можливості фармакодинамічної взаємодії, а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, про випадки рабдоміолізу, пов'язані із застосуванням розувастатину, повідомляли частіше при застосуванні дози 40 мг. Зафіксовано рідкісні випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії, що клінічно проявлялася стійкою проксимальною м'язовою слабкістю і підвищенням рівня сироваткової креатинкінази, під час лікування або після припинення лікування статинами, включаючи розувастатин. Можуть бути необхідними додаткові нейром'язові і серологічні дослідження. Може бути потрібним 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 заважати інтерпретації результатів. Якщо початковий рівень КФК значно підвищений ( $>5 \times \text{ВМН}$ ), протягом 5-7 днів необхідно зробити додатковий підтверджувальний аналіз. Якщо результат повторного аналізу підтверджує вихідний рівень  $>5 \times \text{ВМН}$ , починати лікування не слід.

## *Перед початком лікування*

Розувастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать:

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;
- зловживання алкоголем;
- вік > 70 років;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня препарату 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 потрібно порівняти ризик та можливу користь при застосуванні препарату, також рекомендований клінічний моніторинг. Не слід починати лікування у разі значно підвищеного початкового рівня КФК (>5 × ВМН).

## *У період лікування*

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про нез'ясовний м'язовий біль, м'язову слабкість або судоми, особливо, якщо вони супроводжуються нездужанням або підвищенням температури. У таких пацієнтів слід визначити рівень КФК. Слід припинити лікування, якщо рівень КФК значно підвищений (> 5 × ВМН) або якщо м'язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівень КФК ≤ 5 × ВМН). Якщо симптоми минають та рівень КФК повертається до норми, розувастатин або альтернативний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази можна спробувати застосувати знову, але у мінімальних дозах та під ретельним наглядом. Регулярно перевіряти рівень КФК у асимптоматичних пацієнтів немає потреби. Дуже рідко повідомляли про випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, в тому числі розувастатином. Клінічними проявами ІОНМ є слабкість проксимальних м'язів та підвищення рівня креатинкінази у сироватці, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

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 гемфіброзілом, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзіл підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Тому застосовувати розувастатин у комбінації з гемфіброзілом не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні розувастатину у комбінації з фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно з потенційними ризиками, пов'язаними із застосуванням таких комбінацій. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Розувастатин не слід застосовувати пацієнтам із гострими, серйозними станами, що сприяють розвитку міопатії або підвищують ризик розвитку ниркової недостатності на тлі рабдоміолізу (такими як сепсис, артеріальна гіпотензія, обширне хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні або електролітні порушення; або неконтрольовані судоми).

#### *Вплив на печінку*

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

Функцію печінки рекомендовано перевірити перед початком застосування препарату та через 3 місяці лікування. Якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більш ніж утричі перевищує ВМН, застосування розувастатину слід припинити. Про серйозні порушення функції печінки (переважно підвищення рівня печінкових трансаміназ) повідомляли частіше при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, спричиненою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, спершу слід провести лікування основного захворювання, а потім починати застосування розувастатину.

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

#### *Раса*

Повідомляли про зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси приблизно вдвічі порівняно з європейцями. Для таких пацієнтів необхідна корекція дозування розувастатину (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»). Для пацієнтів азійської раси початкова доза розувастатину повинна бути 5 мг. Підвищена концентрація розувастатину в плазмі була помічена у азійських пацієнтів (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»). Слід взяти до уваги збільшену системну експозицію при лікуванні пацієнтів монголоїдної раси, у яких гіперхолестеринемія не контролюється адекватно дозами до 20 мг.

### *Інгібітори протеази*

У пацієнтів, які застосовували розувастатин одночасно з інгібіторами протеази та ритонавіром, спостерігалось підвищення системної експозиції розувастатину. Слід враховувати очікувану користь від зниження рівня ліпідів при застосуванні розувастатину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують інгібітори протеази та потенційне підвищення рівня розувастатину у плазмі крові на початку терапії та під час титрації дози розувастатину.

Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендоване, поки не відрегульована доза розувастатину (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Фузидова кислота*

Розувастатин не слід застосовувати разом із системними препаратами фузидової кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. У пацієнтів, які застосовують фузидову кислоту, лікування статинами слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Зафіксовано випадки рабдоміолізу (у тому числі з летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували фузидову кислоту і статини у поєднанні (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнту необхідно рекомендувати негайно звернутися до лікаря, якщо він відчує будь-які симптоми м'язової слабкості, болю або чутливості. Терапію статинами можна знову розпочати через 7 днів після останньої дози фузидової кислоти. В окремих випадках, коли потрібна тривала системна терапія фузидовою кислотою, наприклад для лікування тяжких інфекцій, необхідність спільного введення розувастатину та фузидової кислоти слід розглядати тільки індивідуально і під ретельним медичним наглядом.

### *Інтерстиціальне захворювання легень*



Зафіксовано поодинокі випадки інтерстиціального захворювання легень при застосуванні деяких статинів, особливо у випадку довготривалої терапії. До симптомів порушення належать диспное, непродуктивний кашель та погіршення загального стану (втома, втрата маси тіла та гарячка). Якщо підозрюється, що у пацієнта розвинулось інтерстиціальне захворювання легень, застосування статинів потрібно 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, 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, ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup>, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно з національними керівництвами. Повідомляли, що 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 із високим ризиком розвитку діабету.

Зафіксовано, 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, 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, довготривалі ефекти застосування розувастатину (>1 рік) на статеве дозрівання невідомі.

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

### *Допоміжні речовини*

Розувастатин-Тева містить лактозу. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Таблетки 5 мг містять барвник жовтий захід FCF (E 110), а таблетки 10 мг, 20 мг та 40 мг містять барвник кармоїзин (E 122), які можуть спричиняти алергічні реакції.

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

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

### **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 препарату в період вагітності. Дані досліджень на тваринах щодо токсичного впливу на репродуктивну функцію обмежені. Якщо пацієнтка завагітніє у період застосування цього препарату, лікування слід негайно припинити.

Оскільки інший лікарський засіб цього класу 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 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.

Препарат Розувастатин-Тева можна приймати у будь-який час дня, незалежно від вживання їжі.

### Дорослі

#### *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 переведених на препарат 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»). З огляду на те, що на тлі застосування препарату в дозі 40 мг небажані реакції виникають частіше, ніж при менших дозах (див. розділ «Побічні реакції»), остаточно титрувати дозу до 40 мг варто лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних порушень (зокрема у 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»). На початку прийому препарату у дозі 40 мг рекомендований нагляд спеціалістів.

#### *Запобігання порушенням з боку серцево-судинної системи*

У дослідженні зниження ризику порушень з боку серцево-судинної системи препарат застосовували у дозі 20 мг на добу (див. розділ «Фармакодинаміка»).

#### *Пацієнти літнього віку*

Рекомендована початкова доза для пацієнтів віком > 70 років становить 5 мг. Інша корекція дози з огляду на вік не потрібна.

#### *Пацієнти із порушеннями функції нирок*

У пацієнтів із легкими та помірними порушеннями функції нирок немає необхідності у корекції дози. Рекомендована початкова доза для пацієнтів із порушеннями функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із порушенням функції нирок помірної тяжкості. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок застосування розувастатину протипоказано у будь-яких дозах.

#### *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. У таких пацієнтів доцільною є оцінка функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування препарату пацієнтам із показником 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю відсутній. Розувастатин протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії.

#### *Раса*

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігається підвищена системна експозиція препарату. Рекомендована початкова доза для пацієнтів азійського походження становить 5 мг.

Застосування дози 40 мг таким пацієнтам протипоказане.

#### *Генетичний поліморфізм*

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

#### *Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії*

Рекомендована початкова доза для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Доза 40 мг протипоказана деяким із таких пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Супутня терапія*

Розувастатин є субстратом для різних транспортних білків (наприклад, OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (включаючи рабдоміоліз) підвищується при одночасному застосуванні розувастатину з певними лікарськими засобами, здатними підвищувати концентрацію розувастатину в плазмі крові через

взаємодію з цими транспортними білками (наприклад, із циклоспорином та деякими інгібіторами протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром, див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»). За можливості необхідно розглянути альтернативне лікування і, якщо необхідно, тимчасово припинити лікування розувастатином. У ситуаціях, коли одночасного введення цих лікарських засобів разом із розувастатином уникнути неможливо, потрібно зважувати всі переваги і ризики супутнього лікування та ретельно підбирати дозу розувастатину.

## **Діти**

Застосування препарату 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, у яких менструації почалися щонайменше рік тому).

Звичайна початкова добова доза для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5 мг на добу. Препарат 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 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 застосуванням препарату у невеликій кількості пацієнтів (віком від 8 до 10 років) із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. Таким чином, розувастатин не рекомендується застосовувати дітям віком до 10 років.

## **Передозування**

Специфічного лікування передозування немає. Лікування симптоматичне, рекомендується підтримуюча терапія. Потрібен контроль функції печінки та рівня КФК. Малоімовірно, що гемодіаліз буде ефективним.

## **Побічні реакції**

Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні розувастатину, зазвичай легкі та тимчасові.

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

*З боку ендокринної системи:* 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 психіки:* депресія.

*З боку нервової системи:* периферична нейропатія, порушення сну, в тому числі безсоння та нічні жахи, головний біль, запаморочення, полінейропатія, втрата пам'яті.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* кашель, диспное.

*З боку травного тракту:* запор, нудота, біль у животі, панкреатит, діарея.

*З боку гепатобіліарної системи:* жовтяниця, гепатит, підвищення рівня печінкових трансаміназ.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* свербіж, висипання, кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона.

*З боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини та кісток:* міалгія, міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз, вовчаковоподібний синдром, розриви м'язів, імуноопосередкована некротизуюча міопатія, артралгія, порушення з боку сухожиль, іноді ускладнені їх розривом.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* гематурія.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* гінекомастія.

*З боку крові:* тромбоцитопенія.

*Загальні порушення:* астенія, набряк.

Як і у випадку з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, побічні реакції при застосуванні розувастатину дозозалежні.

*Вплив на нирки*

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували розувастатин. Зміни вмісту білка у сечі від нуля або слідів до значення ++ або більше спостерігалися у <1 % пацієнтів у деяких часових точках під час застосування препарату 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 + спостерігалася при дозі 20 мг. У більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні терапії. На сьогодні не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На тлі застосування розувастатину відзначено випадки гематурії, за даними клінічних досліджень частота її мала.

#### *Вплив на скелетну мускулатуру*

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

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалася дозозалежне зростання рівнів КФК; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КФК підвищені (>5 разів вище ВМН), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Вплив на печінку*

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, відзначалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. При застосуванні розувастатину також відмічалося підвищення рівня HbA1c.

При застосуванні статинів також повідомляли про розлади статевої функції, окремі випадки інтерстиціального захворювання легень (особливо у випадку тривалої терапії).

Частота випадків рабдоміолізу, серйозних порушень з боку нирок та печінки (переважно підвищений рівень печінкових трансаміназ) вища при застосуванні дози 40 мг.

При застосуванні розувастатину також було 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 повідомляли про порушення когнітивних функцій (наприклад, погіршення пам'яті, забудькуватість, амнезія, 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 мали легкий характер і минали після відміни статинів, а також мали 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 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.

### **Термін придатності**

2 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.  
Зберігати блистер у картонній коробці для захисту від вологи і світла.

### **Упаковка**

По 10 таблеток у блистері; по 3 блистери у коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд.

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



Вул. Елі Хурвіц 18, Інд. зона, Кфар-Саба, Ізраїль.

### **Джерело інструкції**

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