

Склад

діюча речовина: rosuvastatin;

1 таблетка вкрита, оболонкою, містить розувастатину 10 мг або 20 мг у вигляді розувастатину кальцію;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію цитрат, магнію стеарат, кросповідон;

склад покриття: Опадру рожевий 03В 24082 (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 400, заліза оксид червоний (Е 172)).

Лікарська форма

Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

20 мг: круглі, вкриті оболонкою таблетки від світло-рожевого до рожевого кольору з написом «RT 3» з одного боку та плоскі – з іншого.

Фармакотерапевтична група

Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ 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 на мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка – орган-мішень для зменшення рівня холестерину.

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

Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ) і підвищує

рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він також зменшує рівні апоВ, ХС-нелПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень апоА-I (таблиця 1). Препарат 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- ЛПНП	Загальний ХС	ХС- ЛПВЩ	ТГ	ХС- нелПВП	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

Розувастатин знижує підвищений рівень холестерина ліпопротеїнов низької щільності (ХС-ЛПНП), загального холестерина і тригліцеридів (ТГ) і підвищує рівні холестерина ліпопротеїнов високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він також зменшує рівні апоВ, ХС-нелПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП і підвищує рівень апоА-I (таблиця 1). Препарат також зменшує співвідношення ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-нелПВП/ХС-ЛПВЩ та апоВ/апоА-I.

Таблица 1

Ответ на дозу у пациентов с первичной гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (откорректированное среднее процентное изменение по сравнению с исходным уровнем)

Доза	N	ХС- ЛПНП	Общий ХС	ХС- ЛПВЩ	ТГ	ХС- неЛПВП	апВ	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

Терапевтический эффект достигается в течение 1 нед после начала применения препарата, 90% максимального эффекта – через 2 недели. Максимальный эффект достигается через 4 недели и продолжается в дальнейшем.

Показания

Лікування гіперхолестеринемії

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

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

Профілактика серцево-судинних порушень

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

Протипоказання

- Підвищена чутливість до розувастатину або до допоміжних речовин у складі препарату.
- Захворювання печінки в активній фазі, у тому числі при стійкому підвищенні рівня сироваткових трансаміназ невідомої етіології, а також при підвищенні рівня сироваткових трансаміназ, що перевищує верхню межу норми (ВМН) більш ніж у 3 рази.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Міопатія.
- Одночасне застосування циклоспорину.
- У період вагітності або годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують відповідні засоби контрацепції.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу.

До факторів такого ризику належать:

- помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових захворювань м'язів;
- наявність в анамнезі випадків м'язової токсичності при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;
- зловживання алкоголем;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації препарату у плазмі крові;
- належність до монголоїдної раси;
- супутнє застосування фібратів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Вплив супутніх препаратів на розувастатин

Інгібітори транспортних білків. Розувастатин є субстратом для певних транспортних білків, включаючи OATP1B1, що забезпечує печінковий транспорт, та ефлюксного переносника BCRP. Одночасне введення розувастатину з лікарськими засобами – інгібіторами цих транспортних білків може спричинити підвищення концентрації 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

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). Розватор протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування не впливало на концентрацію циклоспорину в плазмі крові.

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати AUC розувастатину (див. таблицю 2). Наприклад, згідно даних дослідження фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та C_{max} розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування препарату Розватор та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози препарату Розватор, виходячи з очікуваного 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 ліпідознижуючі засоби

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

Виходячи з даних спеціальних досліджень, 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 розувастатину 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід

починати терапію з дози 5 мг.

Езетиміб

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

Антацидні препарати

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

Еритроміцин

Одночасне застосування розувастатину та еритроміцину знижувало AUC розувастатину на 20 %, а C_{max} – на 30 %. Ця взаємодія може бути спричинена посиленою перистальтикою кишечника внаслідок дії еритроміцину.

Ферменти цитохрому P450

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

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину

При необхідності застосування препарату Розватор з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати AUC розувастатину, дозу препарату Розватор потрібно скоригувати. Якщо очікується, що AUC препарату 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 AUC розувастатину не перевищувала AUC, що відзначається при прийомі дози 40 мг/добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із препаратом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзілом розувастатину

становитиме 20 мг (збільшення AUC в 1,9 раза), при застосуванні із комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 раза).

Таблиця 2

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

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміна 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, разова доза	3,1 раза ↑
Симепривір: 150 мг 1 раз на добу, 7 днів	10 мг, разова 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 ↑

Клопідогрель: доза навантаження -300 мг, подальша доза – 75 мг 1 раз на добу	20 мг, разова доза	2 раза ↑
Гемфіброзил: 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	1,9 раза ↑
Елтромбопаг: 75 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, разова 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, разова доза	1,4 раза ↑
Дронедарон: 400 мг 2 рази на добу	дані відсутні	1,4 раза ↑
Ітраконазол: 200 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, разова 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 2 рази на добу, 8 днів	10 мг, разова доза	↔
Алеглітазар: 0,3 мг, 7 днів	40 мг, 7 днів	↔
Силімарин: 140 мг 3 рази на добу, 5 днів	10 мг, разова 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, разова доза	↔
Кетоконазол: 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	↔
Флуконазол: 200 мг 1 раз на добу, 11 днів	80 мг, разова доза	↔
Еритроміцин: 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	20 % ↓
Байкалін: 50 мг 3 рази на добу, 14 днів	20 мг, разова доза	47 % ↓

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

Збільшення позначено значком ↑, відсутність змін -, зменшення ↓.

** - 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 препарату Розватор 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 препарату Розватор або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування препарату Розватор 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 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

Дигоксин

За даними спеціальних досліджень взаємодії клінічно значущої взаємодії із 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_{max} 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 необхідне, лікування розувастатином слід припинити на період застосування фузидової кислоти (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

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

Особливості застосування

Воздействие на почки

Протеинурия, выявленная в результате анализа по тест-полоскам и преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, лечившихся более высокими дозами розувастатина, в частности 40 мг, и в большинстве случаев была временной или прерывистой. Протеинурия не являлась предвестником острой или прогрессирующей болезни почек (см. раздел «Побочные реакции»). Частота сообщений о серьезных явлениях со стороны почек в постмаркетинговых исследованиях выше при применении дозы 40 мг. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, в процессе наблюдения следует регулярно проверять функцию почек.

Воздействие на скелетную мускулатуру

Поражения скелетной мускулатуры, например миалгия, миопатия, редко – рабдомиолиз, наблюдались у пациентов при применении всех доз

розувастатина, особенно при дозах более 20 мг. При применении езетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы очень редко сообщалось о

случаях развития рабдомиолиза. Нельзя исключать возможности фармакодинамического взаимодействия, поэтому такую комбинацию следует применять с осторожностью.

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, случаи рабдомиолиза, связанные с применением розувастатина, в постмаркетинговый период встречались чаще при дозе 40 мг.

Определение уровня креатинфосфокиназы (КФК)

Уровень креатинкиназы (КК) не следует измерять после значительных физических нагрузок или при наличии возможных альтернативных причин повышения КК, которые могут затруднять интерпретацию результатов. Если исходные уровни КК значительно повышены (>5 раз выше ВМН), в течение 5-7 дней необходимо произвести повторный анализ, чтобы подтвердить результаты. Если результаты повторного анализа подтверждают, что исходное значение УК более чем в 5 раз превышает ВМН, применение препарата не следует начинать.

Перед лечением

Разватор, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, способствующими развитию миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности, вызванной другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или фибратами
- злоупотребление алкоголем
- · возраст >70 лет;
- ситуации, которые могут привести к повышению уровня препарата в плазме крови;
- одновременное применение фибратов.

При назначении препарата таким пациентам следует тщательно взвесить соотношение риска, обусловленного терапией, и возможной пользы; рекомендован постоянный клинический мониторинг. В случае значительного повышения уровня КК до начала терапии (>5×ВМН) лечение начинать не следует.

В период лечения

Пациентам необходимо советовать немедленно сообщать врачу в случаях появления непонятной боли в мышцах, мышечной слабости или судорог, особенно если такие явления сопровождаются недомоганием или лихорадкой. В этих случаях необходима проверка уровня УК. Терапию следует отменить при значительном повышении уровня КК ($> 5 \times \text{ВМН}$) или при высокой степени тяжести симптомов со стороны мышц, которые являются причиной дискомфорта (даже при уровне КК $\leq 5 \times \text{ВМН}$). После устранения симптомов и возвращения содержания КК в пределы нормы можно рассмотреть возможность восстановления терапии розувастатином или альтернативными препаратами – ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в самой низкой дозе и при условии надлежащего мониторинга состояния пациента. Постоянный мониторинг уровня КК при отсутствии симптомов не требуется.

Очень редко сообщали о случаях иммуноопосредованной некротической миопатии (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином. Клиническими проявлениями ИОНМ является слабость проксимальных мышц и повышение уровня КК в сыворотке крови, что сохраняется даже после прекращения статинов.

В клинических исследованиях не было получено доказательств повышенного воздействия на скелетную мускулатуру у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин и сопутствующие препараты. Однако отмечено повышение частоты случаев миозитов и миопатии среди пациентов, получавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилом, циклоспорином, препаратами никотиновой кислоты, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, одновременное применение розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Пользу от влияния дальнейшего снижения уровня липидов при одновременном приеме розувастатина и фибратов или ниацина следует всесторонне взвешивать ввиду потенциального риска подобного комбинированного применения. Назначение препарата в дозе 40 мг при одновременном приеме фибратов противопоказано.

Розувастатин не следует применять одновременно с препаратами для системного применения, содержащими фузидовую кислоту, и в течение 7 дней после прекращения применения фузидовой кислоты. Пациентам, для которых системное применение фузидовой кислоты необходимо, следует прекратить прием статинов в этот период. Зафиксированы случаи рабдомиолиза (включая редкие летальные случаи) у пациентов, принимавших фузидовую кислоту в сочетании со статинами. Пациентам следует немедленно обратиться к врачу, если они подмечают у себя симптомы слабости мышц или при появлении боли в

мышцах. Терапию статином можно вернуть через 7 дней после приема последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных случаях, если требуется пролонгированное системное применение фузидовой кислоты, например для лечения тяжелых инфекций, необходимо одновременное применение розувастатина и фузидовой кислоты подробно рассматривать в каждом конкретном случае под тщательным наблюдением врача.

Розувастатин не следует применять в терапии пациентов при серьезных случаях острого состояния, характерного для миопатии, или состояния, провоцирующего развитие почечной недостаточности, обусловленной рабдомиолизом (например, при сепсисе, артериальной гипотензии, проведении обширного хирургического вмешательства, травмах, тяжелых метаболических электролитических расстройствах или неконтролируемых судорогах).

Воздействие на печень

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, Разватор следует с осторожностью применять пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим заболевания печени в анамнезе.

Функцию печени рекомендуется проверить перед началом применения и через 3 месяца лечения. Если уровень трансаминаз в сыворотке крови более чем в три раза превышает ВМН, применение Разватора следует прекратить. О серьезных нарушениях функции печени (преимущественно повышения уровня печеночных трансаминаз) в постмаркетинговый период сообщали чаще при применении дозы 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, вызванной гипотиреозом или нефротическим синдромом, сначала следует провести лечение основного заболевания, а затем начинать применение Разватора.

Раса

В исследованиях фармакокинетики наблюдался рост системной экспозиции у пациентов азиатской расы по сравнению с европейцами.

Ингибиторы протеазы

Повышенная системная экспозиция розувастатина наблюдалась у лиц, применявших розувастатин сопутствуя различным ингибиторам протеазы в сочетании с ритонавиром. Следует обсудить как пользу от снижения уровня липидов с помощью розувастатина у пациентов с ВИЧ, получающих ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентрации розувастатина в плазме крови в начале терапии и повышении дозы препарата у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение розувастатина вместе с

ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза розувастатина не скорректирована (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способ применения и дозы»).

Непереносимость лактозы

Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует применять этот препарат.

Интерстициальное заболевание легких

Единичные случаи интерстициального заболевания легких были зарегистрированы при применении некоторых статинов, особенно при длительной терапии. К симптомам нарушения относятся диспноэ, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (усталость, потеря массы тела и лихорадка). Если подозревается, что у пациента развилось интерстициальное заболевание легких, применение статинов следует прекратить.

Сахарный диабет

Некоторые факты свидетельствуют, что статины, повышающие уровень глюкозы в крови и у некоторых пациентов, которым грозит высокий риск развития диабета в будущем, могут вызвать гипергликемию такого уровня, при котором необходимо надлежащее лечение диабета. Эта угроза, однако, превышает снижение риска сосудистых нарушений при применении статинов, поэтому она не должна являться основанием для прекращения терапии статинами. За пациентами группы риска (уровень глюкозы натощак 5,6-6,0 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) следует установить как клинический, так и биохимический контроль в соответствии с национальными руководствами.

В исследованиях зарегистрирована общая частота сахарного диабета составляла 2,8% в группе приема розувастатина и 2,3% – в группе плацебо, преимущественно у пациентов с уровнем глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Дети

Оценка линейного роста (рост), массы тела, ИМТ (индекса массы тела) и вторичных характеристик полового созревания по Таннеру у детей от 10 до 17 лет, принимавших розувастатин, ограничена периодом продолжительностью 1 год. После 52 недель исследуемого лечения никакого влияния на рост, массу тела, ИМТ или половое созревание не выявлено. (см. раздел

«Фармакодинамика»).

Опыт клинических исследований применения препарата детям и подросткам ограничен, и длительные эффекты применения розувастатина (>1 год) на половое созревание неизвестны.

По данным клинического исследования у детей и подростков, принимавших розувастатин в течение 52 недель, повышение уровня УК >10 раз выше ВНМ и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще по сравнению с таковыми у взрослых (см. раздел «Побочные реакции»).

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 у період лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Застосування розувастатину у період вагітності або годування груддю протипоказане.

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати надійні протизаплідні засоби.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину є важливими для розвитку плода, потенційний ризик інгібування ГМГ-КоА-редуктази у період вагітності переважає користь від терапії. Дані, отримані за результатами досліджень на тваринах, свідчать про обмежений відстрочений токсичний вплив. У випадку настання вагітності у період застосування препарату подальшу терапію слід відмінити негайно.

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

Спосіб застосування та дози

До початку терапії пацієнта слід перевести на стандартну дієту зі зниженим вмістом холестерину, якої йому слід дотримуватися і при проведенні терапії. Дози підбирати індивідуально, з урахуванням мети терапії та відповіді на неї, дотримуючись поточних узгоджених рекомендацій.

Розувастатин можна приймати у будь-який час протягом дня, незалежно від прийому їжі.

Таблетку не слід розжовувати або подрібнювати. Таблетку ковтають цілою, запиваючи водою. Якщо необхідну дозу розувастатину не можна отримати з таблеток Розватору по 10 мг або по 20 мг, слід використовувати інші лікарські засоби, що містять розувастатин у потрібному дозуванні.

Лікування гіперхолестеринемії

Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг, перорально, 1 раз на добу, як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і для пацієнтів, які до цього застосовували інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Підбираючи початкову дозу, слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнтів та майбутній серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій (див. далі). Коригування дози з її підвищенням у разі необхідності здійснюється через 4 тижні. Через підвищення частоти виникнення побічних реакцій підвищення дози до 40 мг рекомендується винятково при лікуванні пацієнтів із гіперхолестеринемією високого ступеня тяжкості, при високому ризику виникнення серцево-судинних порушень (зокрема у хворих із сімейною гіперхолестеринемією), коли прийом препарату у дозі 20 мг на добу не забезпечує бажаного результату, за умови проведення регулярного лікарського нагляду.

Профілактика серцево-судинних порушень

У ході дослідження впливу препарату на зниження ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи препарат застосовували у дозі 20 мг на добу.

Застосування пацієнтам літнього віку

При застосуванні препарату у терапії осіб віком від 70 років рекомендована початкова доза повинна становити 5 мг. Подальше коригування дози, зумовлене віком пацієнта, не потрібне.

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції нирок

Коригування дози при застосуванні препарату у терапії пацієнтів з порушенням функції нирок низького або помірного ступеня тяжкості не потрібне.

При застосуванні препарату у терапії пацієнтів із порушеннями функції нирок помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) рекомендована початкова доза повинна становити 5 мг. Застосування розувастатину у терапії пацієнтів із порушенням функції нирок високого ступеня тяжкості протипоказане у будь-яких дозах.

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції печінки

Не спостерігалось зростання системної експозиції розувастатину у пацієнтів з 7 балами за шкалою Чайлда-П'ю. Проте посилення системної експозиції було відзначено у пацієнтів, стан яких оцінювався у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю. Таким пацієнтам слід проводити оцінку функції нирок. Досвід застосування препарату у пацієнтів з показником 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю відсутній. Розватор протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії. (див. розділ «Протипоказання»).

Раса

У пацієнтів азійської раси спостерігалася підвищена системна експозиція препарату. Рекомендована початкова доза для пацієнтів азіатського походження становить 5 мг. Застосування дози 40 мг таким пацієнтам протипоказане.

Дозування для пацієнтів зі 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 деяким із таких пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

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 препарату Розватор.

Супутнє застосування

Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад, OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (в тому числі рабдоміолізу) зростає при супутньому застосуванні Розватору з певними лікарськими засобами, що можуть підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі внаслідок взаємодії з цими транспортними білками (наприклад із циклоспорином та певними інгібіторами

протеази, в тому числі комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» «Особливості застосування та інші види взаємодій»). По можливості, слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів та, у разі необхідності, тимчасово перервати терапію препаратом Розватор. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із Розватором уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкоригувати дозу препарату Розватор (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти

У педіатричній практиці препарат призначає винятково лікар. Застосовувати дітям та підліткам віком від 10 до 17 років (хлопчики – після досягнення пубертатного розвитку стадії II або вище за Таннером, дівчата – не раніше ніж через 1 рік після менархе).

Звичайна початкова добова доза для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5 мг на добу. Звичайний діапазон доз – 5-20 мг перорально 1 раз на добу. Підвищення дози здійснюється з урахуванням індивідуальної реакції та переносимості, згідно з рекомендаціями до застосування у педіатричній практиці. Перед початком терапії розувастатином дитині слід призначити стандартну дієту з низьким вмістом холестерину, дієти слід дотримуватись і в період проведення терапії. Безпеку та ефективність застосування препарату у дозі понад 20 мг у терапії цієї популяції не досліджували.

Діти віком до 10 років

Досвід застосування препарату у терапії дітей віком до 10 років обмежений невеликою кількістю пацієнтів (віком від 8 до 10 років) із гомозиготною родинною гіперхолестеринемією. Отже, розувастатин не рекомендується для застосування у терапії дітей віком до 10 років.

Передозування

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

Побічні реакції

Небажані явища, що відзначаються при застосуванні розувастатину, зазвичай легкі та тимчасові. Небажані реакції класифіковані за частотою та системно-органними класами.

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 ($< 1/10000$), невідомої частоти (неможливо оцінити за наявними даними).

З боку крові: рідко – тромбоцитопенія.

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

З боку ендокринної системи: часто – цукровий діабет¹.

Психічні розлади: частота невідома – депресія.

З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; дуже рідко – полінейропатія, втрата пам'яті; частота невідома – периферична нейропатія, порушення сну, в тому числі безсоння та нічні жахи.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: частота невідома – кашель, задишка.

З боку ШКТ: часто – запор, нудота, біль у животі; рідко – панкреатит; частота невідома – діарея.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – свербіж, висипання, кропив'янка; частота невідома – синдром Стівенса-Джонсона.

З боку кістково-м'язової системи та сполучних тканин: часто – міалгія; рідко – міопатія (включно з міозитом), рабдоміоліз; дуже рідко – артралгія; частота невідома – імуноопосередкована некротична міопатія, захворювання сухожиль, інколи ускладнені їх розривом.

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

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

Загальні розлади: часто – астенія; частота невідома – набряки.

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

1 - Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л, індекс маси тіла > 30 кг/м², підвищення рівня тригліцеридів, гіпертензія в анамнезі).

Вплив на нирки

При прийомі розувастатину спостерігалася протеїнурія канальцевого походження, визначена за результатами аналізу тест-смужкою. Зміни вмісту білка у сечі від відсутності чи слідів до ++ або більше зареєстровані через деякий час у <1 % пацієнтів, які приймали препарат у дозі 10 мг та 20 мг, та приблизно у 3 % пацієнтів при застосуванні дози 40 мг. Незначне збільшення частоти випадків підвищення білка у сечі від відсутності або слідів до + спостерігали при застосуванні дози 20 мг. У більшості випадків вираженість протеїнурії зменшувалась або зникала спонтанно при продовженні застосування препарату. За даними досліджень та постмаркетингових спостережень на даний час не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

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

Вплив на скелетну мускулатуру

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

У пацієнтів, які отримували розувастатин, спостерігалось залежне від дози підвищення рівня креатинкінази (КК). У більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. При підвищенні рівня КК $> 5 \times \text{ВМН}$ подальшу терапію слід відмінити.

Вплив на печінку

як і при прийомі інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, підвищення активності трансаміназ, залежне від дози, спостерігалось у невеликої кількості пацієнтів, які отримували розувастатин. У більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. При застосуванні розувастатину також відзначалося підвищення рівнів HbA1c.

При застосуванні деяких зі статинів спостерігалися такі побічні явища: розлад статевих функцій, інтерстиціальне захворювання легенів, особливо при проведенні довготривалої терапії.

Частота випадків рабдоміолізу, серйозних порушень з боку нирок та печінки (виражених переважно зростанням активності печінкових трансаміназ) підвищується при застосуванні препарату у дозі 40 мг.

У процесі післяреєстраційного застосування препарату ідентифіковано таку небажану реакцію 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 препарату.

Зрідка у післяреєстраційному періоді повідомлялося про порушення когнітивних функцій (наприклад, погіршення пам'яті, забудькуватість, амнезія, сплутаність свідомості), що асоціюються із застосуванням статинів. Про такі когнітивні проблеми повідомлялося у зв'язку з усіма статинами. Явища, про які йдеться у повідомленнях, зазвичай носять 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 $> 10 \times \text{ВМН}$ 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 у сухому, недоступному для дітей місці, при температурі не вище 30 °C.

Упаковка

7 таблеток у блістері, 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Сан Фармасьютікал Індастріз Лімітед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

с. Гангувала, Паонта Сахіб, Дістрікт Сірмоур, Хімачал Прадеш 173025, Індія.

Джерело інструкції

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