

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**РОЗУКАРД® 10**  
**(ROSUCARD® 10)**  
**РОЗУКАРД® 20**  
**(ROSUCARD® 20)**  
**РОЗУКАРД® 40**  
**(ROSUCARD® 40)**

**Склад:**

*діюча речовина:* розувастатин;

1 таблетка містить розувастатину (у формі розувастатину кальцієвої солі) 10 ~~ма~~бо 20 мг, або 40 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза 2910/5, макрогол 6000, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид червоний (Е 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 10 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, світло-рожевого кольору з розподільчою рискою;

таблетки по 20 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, рожевого кольору;

таблетки по 40 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, темно-рожевого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

Код АТХ С10А А07.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А у мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, де відбувається синтез холестерину (ХС) та катаболізм ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

Розувастатин збільшує число печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин, збільшуючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, що, у свою чергу, призводить до пригнічення синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість ЛПНЩ та ЛПДНЩ.

Розувастатин зменшує підвищену кількість холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), дещо збільшує кількість холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він зменшує кількість аполіпопротеїну В (АпоВ), ХС-ЛПнеВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та дещо підвищує рівень аполіпопротеїну А-І (АпоА-І), зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ та ХС-ЛПнеВЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення АпоВ/АпоА-І.

Терапевтичний ефект проявляється протягом 1 тижня після початку терапії розувастатином, через 2 тижні лікування ефект досягається 90 % максимально можливого ефекту. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні і після цього постійно триває.

*Фармакокінетика.*

*Всмоктування та розподіл*

Максимальна концентрація розувастатину у плазмі крові досягається приблизно через 5 годин після прийому внутрішньо. Біодоступність становить приблизно 20 %. Розувастатин накопичується у печінці. Об'єм його розподілу становить приблизно 134 л. Майже 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми, в основному з альбуміном.

*Метаболізм*

Розувастатин піддається обмеженому метаболізму (приблизно 10 %). Розувастатин є непрофільним субстратом для метаболізму ферментами системи цитохрому Р450. Головним ізоферментом, що бере участь у метаболізмі розувастатину, є СYP2С9. Ферменти СYP2С19, СYP3А4 та СYP2D6 беруть менш

активну участь у метаболізмі. Головними виявленими метаболітами розувастатину є N-дисметил та лактонові метаболіти. N-дисметил приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактонові метаболіти фармакологічно неактивні.

#### *Виведення*

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з фекаліями (включаючи абсорбований та неабсорбований розувастатин). Інша частина виводиться з сечею. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 19 годин. Період напіввиведення не змінюється при збільшенні дози. Середній геометричний кліренс становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації 21,7 %). Як і у випадку інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у процесі печінкового захоплення розувастатину бере участь переносник холестерину, який виконує важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

#### *Лінійність*

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно до дози. При прийомі декількох добових доз фармакокінетичні параметри не змінюються.

#### *Особливі популяції хворих*

##### *Вік та стать*

Відсутній клінічно значущий вплив віку та статі на фармакокінетику розувастатину у дорослих.

##### *Етнічні групи*

У представників народів Азії (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців і корейців) ППК (площа під кривою «концентрація-час») та  $C_{max}$  є приблизно у 2 рази більшими, ніж у представників європеїдної раси. В індусів спостерігалось збільшення медіани ППК та  $C_{max}$  у 1,3 раза. Популяційний фармакокінетичний аналіз виявив, що клінічно значущих відмінностей у фармакокінетичних параметрах між представниками європеїдної та негроїдної раси немає.

##### *Хворі з нирковою недостатністю*

У пацієнтів із легкими або помірними порушеннями функції нирок рівень концентрації розувастатину та N-дисметилу у плазмі крові істотно не змінюється. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація розувастатину у плазмі крові у 3 рази вища, а концентрація N-дисметилу у 9 разів вища, ніж у здорових добровольців. Концентрація розувастатину у плазмі пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, була приблизно на 50 % вищою, ніж у здорових добровольців.

##### *Хворі з печінковою недостатністю*

Серед хворих із різними ступенями печінкової недостатності не виявлено збільшення періоду напіввиведення розувастатину, якщо бал за Чайлдом-П'ю у них був 7 та нижче. Однак у двох пацієнтів з балами 8 та 9 за Чайлдом-П'ю спостерігалось подовження періоду напіввиведення щонайменше у 2 рази. Досвід застосування розувастатину пацієнтам із балом вище 9 за Чайлдом-П'ю відсутній.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

#### *Лікування гіперхолестеринемії*

Дорослим, підліткам та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (типу IIa, у 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) є недостатнім.

При гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших ліпідознижуючих 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, як доповнення до корекції інших факторів ризику.

### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до розувастатину або до будь-якої допоміжної речовини;
- захворювання печінки в активній фазі, в тому числі стійке підвищення рівня сироваткових трансаміназ невідомої етіології та підвищення рівня будь-якої трансамінази більш ніж у 3 рази вище верхньої межі норми (ВМН);

- тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв);
- міопатія;
- одночасний прийом циклоспорину;
- період вагітності або годування груддю. Протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не застосовують відповідних засобів контрацепції.

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

- помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність в індивідуальному 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 рівнів 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 деяких транспортних білків, у тому числі печінкового транспортера захоплення ОАТР1В1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування препарату із 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*

У період супутнього застосування препарату та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Препарат протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування не впливало на концентрації циклоспорину у плазмі крові.

##### *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  $C_{max}$  розувастатину приблизно в 3 та

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

##### *Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби*

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

Виходячи із даних спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижувальні дози (> або рівні 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) збільшують ризик міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА, імовірно, за рахунок того, що вони можуть спричиняти міопатію, коли їх застосовувати 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 препарату в дозі 10 мг та езетимібу 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза (таблиця 2). Не можна виключати фармакодинамічної взаємодії між препаратом та езетимібом, що може призвести до небажаних явищ (див. розділ «Особливості застосування»).

### Антацидні препарати

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

### Еритроміцин

Одночасне застосування препарату 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 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 препарату слід починати 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 препарату становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні із 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; 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 2 рази на добу до 200 мг 2 рази на добу, 6 місяців	10 мг 1 раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 раза
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Симепривір 150 мг 1 раз на добу, 7 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,8 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 17 днів	20 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Елтромбопак 75 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раза
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раза
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза

Дронедарон 400 мг 2 рази на добу	Невідомо	↑ 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза **
Езетиміб 10 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раза **
Фозампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг 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 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 препарату, 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 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 або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

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

Одночасне застосування препарату 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 препарат та ГЗТ, немає, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак комбінацію широко застосовували жінкам у рамках клінічних досліджень і вона переносилася добре.

##### *Інші лікарські засоби*

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

##### *Лопінавір/ритонавір*

У фармакологічному дослідженні супутнє застосування препарату 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 АUC<sub>(0-24)</sub> та C<sub>max</sub> для розувастатину відповідно. Взаємодію між розувастатином та іншими інгібіторами протеази не вивчали.

##### *Фузидова кислота*

Ризик розвитку міопатії, в тому числі рабдоміолізу, може підвищуватись при одночасному застосуванні препаратів фузидової кислоти системної дії та статинів. Механізм даної взаємодії (чи це є фармакодинамічна взаємодія, чи фармакокінетична взаємодія, чи одночасно обидва види взаємодії) наразі невідомий. Були повідомлення про випадки виникнення рабдоміолізу (в тому числі з летальними наслідками) в пацієнтів, які отримували таку комбінацію препаратів.

Якщо застосування препарату фузидової кислоти системної дії є необхідним, то терапія препаратом повинна бути припинена на весь період лікування препаратом фузидової кислоти.

#### *Діти*

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

### **Особливості застосування.**

#### *Вплив на нирки*

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

#### *Вплив на скелетну мускулатуру*

Порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та зрідка рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які приймали препарат у будь-яких дозах, особливо більше 20 мг. Поодинокі випадки рабдоміолізу відзначалися при застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Не можна виключати можливість фармакодинамічної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота повідомлень про випадки рабдоміолізу, пов'язаного із застосуванням препарату, у постмаркетинговому періоді була вищою при дозі 40 мг. Є повідомлення про рідкісні випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії, що клінічно проявляється стійкою проксимальною 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.

#### *Рівень креатинкінази*

Рівень креатинкінази (КК) не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або у разі наявності можливих альтернативних причин підвищення КК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо вихідні рівні КК значно підвищені (>5 разів вище ВМН) протягом 5-7 днів необхідно зробити повторний аналіз, щоб підтвердити результати. Якщо результати повторного аналізу підтверджують, що початкове значення КК більш ніж у 5 разів перевищує ВМН, застосування препарату починати не слід.

#### *Перед початком лікування*

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

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

У таких пацієнтів пов'язаний із лікуванням ризик потрібно оцінювати, порівнюючи з очікуваною користю; також рекомендується клінічний моніторинг. Якщо початкові рівні КК значно підвищені (>5 разів вище ВМН), лікування розпочинати не слід.

#### *У період лікування*

Пацієнтів слід попросити негайно повідомляти про м'язовий біль, слабкість або судоми невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або лихоманкою. У таких пацієнтів потрібно вимірювати рівні КК. Застосування препарату слід припинити, якщо рівні КК значно підвищені (>5 x разів вище ВМН) або якщо симптоми з боку м'язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо

рівні КК  $\leq 5 \times$  ВМН). У разі зникнення симптомів та повернення рівня КК до норми можна поновити терапію препаратом або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярно перевіряти рівні КК в асимптоматичних пацієнтів немає потреби. Дуже рідко повідомлялося про випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, в тому числі розувастатином. Клінічними проявами ІОНМ є слабкість проксимальних м'язів та підвищення рівня креатинкінази у сироватці крові, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

У клінічних дослідженнях не було отримано доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру у невеликої кількості пацієнтів, які приймали 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 гемфіброзиллом, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА. Тому застосовувати препарат у комбінації із гемфіброзиллом не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні препарату у комбінації із фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно із 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»).

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

#### *Вплив на печінку*

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

Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком лікування та через 3 місяці потому. Застосування препарату слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більш ніж у 3 рази перевищує верхню межу норми. Частота повідомлень про серйозні явища з боку печінки (переважно про підвищення рівня трансаміназ печінки) у післяреєстраційному періоді була більшою при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, зумовленою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, слід спочатку вилікувати основну хворобу, перш ніж розпочинати терапію препаратом.

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

#### *Раса*

Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси приблизно в 2 рази порівняно з європейцями. Для таких пацієнтів необхідна корекція дозування препарату (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»). Для пацієнтів азійської раси початкова доза розувастатину повинна бути

5 мг. Підвищена концентрація розувастатину у плазмі крові була помічена в азійських пацієнтів (див. розділ «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 із різними інгібіторами протеази у поєднанні з ритонавіром. Слід обмірковувати як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою препарату у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози розувастатину у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза розувастатину не скоригована (див. розділ «Спосіб

застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Непереносимість лактози*

Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід застосовувати цей препарат.

#### *Інтерстиціальна хвороба легень*

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

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

Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, при застосуванні розувастатину спостерігалось зростання 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, 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 препарату та інших лікарських засобів, здатних знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, наприклад кетоконазолу, спіронолактону та циметидину.

Препарат не повинен застосовуватись одночасно з препаратами фузидової кислоти системної дії або впродовж 7 днів після припинення лікування препаратом фузидової кислоти. У пацієнтів, у яких застосування препарату фузидової кислоти системної дії є необхідним, терапія статинами повинна бути припинена на весь період лікування препаратом фузидової кислоти. Були повідомлення про випадки виникнення рабдоміолізу (в тому числі з летальними наслідками) в пацієнтів, які отримували одночасно препарати фузидової кислоти та статини (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнт повинен бути повідомлений про те, що у випадку появи таких симптомів, як м'язова слабкість, біль або болючість в м'язах, потрібно негайно звернутись за медичною допомогою. Терапія статинами може бути поновлена через 7 днів після прийому останньої дози препарату фузидової кислоти.

У виняткових випадках, коли тривала терапія препаратами фузидової кислоти системної дії є необхідною, наприклад, для лікування важких інфекційних захворювань, необхідність одночасного застосування препарату та фузидової кислоти повинна розглядатись в кожному випадку окремо та здійснюватись під ретельним медичним спостереженням.

#### *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»).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

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

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 препаратом, слід рекомендувати утриматися від годування груддю. Даних щодо проникнення препарату в грудне молоко у людини немає (див. розділ «Протипоказання»).

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

Беручи до уваги фармакодинамічні властивості розувастатину, його вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами є малоюмовірним. При керуванні транспортними засобами або роботі з іншими механізмами слід пам'ятати, що під час лікування може розвиватися запаморочення.

***Спосіб застосування та дози.***

Перед початком лікування пацієнта потрібно перевести на стандартну дієту, що знижує рівень холестерину, якої він повинен дотримуватися і під час усього лікування. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та відповіді хворого на лікування, керуючись чинними рекомендаціями.

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

*Лікування гіперхолестеринемії*

Рекомендована початкова доза для пацієнтів, які раніше не отримували лікування статинами або яких переводять із прийому іншого інгібітору ГМГ-КоА-редуктази, становить 5 або 10 мг на добу. Дозу 5 мг можна отримати, розділивши таблетку 10 мг навпіл вздовж лінії розламу.

При виборі початкової дози слід брати до уваги рівень холестерину та ризик серцево-судинних ускладнень у конкретного пацієнта, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). При необхідності дозу можна збільшувати до наступного рівня раніше ніж через 4 тижні. Оскільки при лікуванні дозою 40 мг, порівняно з нижчими дозами, ризик розвитку побічних реакцій є вищим (див. розділ «Побічні реакції»), доведення дози до максимального рівня 40 мг можливе тільки через 4 тижні лікування і лише у хворих на тяжку гіперхолестеринемію з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень (особливо у пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією), в яких не було досягнуто бажаного результату при застосуванні 20 мг та які перебуватимуть під ретельним медичним наглядом. На початку прийому дози 40 мг рекомендується спостереження спеціалістів.

*Профілактика серцево-судинних порушень*

Рекомендована добова доза препарату становить 20 мг. Пацієнтам із гіперхолестеринемією необхідно проводити стандартне визначення рівня ліпідів та дотримуватися рекомендацій із дозування для лікування гіперхолестеринемії.

*Застосування пацієнтам літнього віку*

Для хворих віком понад 70 років рекомендується початкова доза 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Інша корекція дози у зв'язку з віком не потрібна

*Застосування дітям*

Звичайна доза препарату для дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5-20 мг 1 раз на добу перорально. Для досягнення терапевтичного ефекту дозу необхідно належним чином титрувати. Безпека та ефективність доз, що перевищують 20 мг, у цій популяції не вивчали. Таблетки по 40 мг не застосовувати дітям.

*Дозування для пацієнтів із порушенням функції нирок*

Для пацієнтів із нирковою недостатністю легкого ступеня корекція дози не потрібна. Пацієнтам із нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) слід розпочинати лікування з дози 5 мг на добу. Доза 40 мг протипоказана хворим із нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості. Розувастатин у будь-яких дозах протипоказаний хворим на ниркову недостатність тяжкого ступеня (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

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

У пацієнтів із балом 7 і нижче за шкалою Чайлда-Пью збільшення системної експозиції розувастатину не спостерігалось. Однак у пацієнтів із 8 і 9 балами за Чайлда-Пью системна експозиція збільшувалася (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У цих пацієнтів слід проводити дослідження функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування препарату пацієнтам із печінковою недостатністю з балом, вищим 9 за Чайлд-Пью, відсутній. Розувастатин протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Раса*

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція препарату. Рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг. Застосування дози 40 мг протипоказане, а максимальна добова доза становить 20 мг.

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

Рекомендована початкова доза для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії становить 5 мг.

Доза 40 мг протипоказана деяким із таких пацієнтів. Максимально добова доза становить 20 мг.

#### *Генетичний поліморфізм*

Генотипи SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC та ABCG2 (BCRP) c.421AA, порівняно з генотипами SLCO1B1 c.521TT та ABCG2 c.421CC, асоційовані з підвищенням експозиції (AUC) розувастатину. Для пацієнтів з генотипами c.521CC або c.421AA максимальна рекомендована добова доза розувастатину становить 20 мг.

Розувастатин є субстратом для різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (включаючи рабдоміоліз) підвищується при одночасному прийомі розувастатину разом з певними лікарськими засобами, здатними підвищувати концентрації розувастатину у плазмі крові через взаємодію з цими транспортними білками (наприклад циклоспорин та деякі інгібітори протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атаназавіром, лопінавіром та/або типранавіром). У разі 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, слід зважувати всі переваги та ризики супутнього лікування та ретельно підбирати дозу розувастатину.

#### *Діти.*

Не рекомендовано застосовувати розувастатин дітям віком до 10 років.

Вплив розувастатину на лінійний ріст (зріст), масу тіла, ІМТ (індекс маси тіла) та розвиток вторинних статевих ознак за шкалою Таннера у дітей віком 10-17 років оцінювали лише протягом одного року. Після 52 тижнів застосування досліджуваного препарату будь-якого впливу на зріст, масу тіла, ІМТ або статевий розвиток виявлено не було.

#### **Передозування.**

Специфічного лікування передозування немає. Лікування має бути симптоматичним, у разі необхідності слід вживати підтримувальних заходів. Потрібно проводити моніторинг функції печінки та рівнів КФК. Користь гемодіалізу є малоюмовірною.

#### **Побічні реакції.**

Небажані явища, що відзначаються при застосуванні препарату, зазвичай легкі та тимчасові.

Небажані реакції класифіковані за частотою та системно-органими 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).

Системно-органний клас	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
З боку крові та лімфатичної системи			Тромбоцито-пенія		
З боку імунної системи			Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк		
Ендокринні розлади	Цукровий діабет				
Психічні розлади					Депресія
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення			Полінейропатія, втрата пам'яті	Периферична нейропатія, розлади сну (у тому числі безсоння та нічні кошмари)
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння					Кашель, задишка
З боку шлунково-кишкового тракту	Запор, нудота, абдомінальний біль		Панкреатит		Діарея
З боку гепатобіліарної системи			Підвищення рівня печінкових трансаміназ	Жовтяниця, гепатит	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Свербіж, висипання, кропив'янка			Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз
З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини	Міалгія		Міопатія (у тому числі міозит), рабдоміоліз	Артралгія	Порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами, імуноопосередкована некротизуюча міопатія

З боку нирок та сечовидільної системи				Гематурія	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз				Гінекомастія	
Загальні розлади	Астенія				Набряк

<sup>1</sup> 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).

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

#### *Вплив на нирки*

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували препарат. Зміни вмісту білка у сечі від нуля або слідів до значення ++ або більше спостерігалися у  $< 1$  % пацієнтів у деяких часових точках у ході застосування препарату в дозах 10 та 20 мг і у приблизно 3 % – при дозі 40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту від нуля або слідів до значення

+ спостерігалися при дозі 20 мг. У більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникла спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних 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 клінічних досліджень частота її незначна.

#### *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 приймали розувастатин, спостерігалася дозозалежне зростання рівнів КК; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КК 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 відзначалося підвищення рівнів НbA1c.

На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:

розлади 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 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, погіршення пам'яті, 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 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 із 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 в оригінальній упаковці в сухому, захищеному від світла, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

#### **Упаковка.**

№ 30 (10x3), № 90 (10x9): по 10 таблеток у блистері; по 3 або по 9 блистерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ «Зентіва».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка.