

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## РОЗАРТ (ROSART)

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить розувастатину 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг у вигляді розувастатину кальцію;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кальцію гідрофосфат дигідрат, лактози моногідрат, магнію стеарат;

*оболонка:*

*таблетки по 5 мг:* гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), лактози моногідрат, макрогол 3350, триацетин;

*таблетки по 10 мг:* гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), лактози моногідрат, макрогол 3350, триацетин, кармін (Е 120);

*таблетки по 20 мг:* гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), лактози моногідрат, макрогол 3350, триацетин, кармін (Е 120);

*таблетки по 40 мг:* гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), лактози моногідрат, макрогол 3350, триацетин, кармін (Е 120).

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

### **Фармакотерапевтична група.**

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

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

##### Дорослі

##### *Лікування гіперхолестеринемії*

Первинна гіперхолестеринемія (тип Іа *не враховуючи сімейну гетерозиготну гіперхолестеринемію*) або змішана дисліпідемія (тип Ів), як доповнення до дієтотерапії, коли ефективність дієти або інших немедикаментозних методів (наприклад фізичних вправ, зменшення маси тіла) є недостатньою.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія, як доповнення до дієти та інших ліпідознижувальних засобів лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ), або у разі, коли такі види лікування не є доречними.

##### *Профілактика серцево-судинних порушень*

Розарт показаний для зниження ризику виникнення серйозних серцево-судинних порушень у дорослих пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, про що свідчить наявність таких факторів ризику, як вік, гіпертензія, низький рівень ХС-ЛПВЩ, підвищений рівень С-реактивного білка, паління або наявність у родинному анамнезі раннього розвитку ішемічної хвороби серця.

##### *Лікування атеросклерозу*

З метою сповільнення або відстрочки прогресування захворювання у пацієнтів, яким показана ліпідознижувальна терапія.

#### **Діти та підлітки**

Діти та підлітки від 10 до 17 років (хлопчики – стадія ІІ за шкалою Теннера і вище, дівчата – не раніше, ніж через рік після першої менструації)

Лікування первинної гіперхолестеринемії (тип Іа *не враховуючи сімейну гетерозиготну гіперхолестеринемію*) або змішаної дисліпідемії (тип Ів), як доповнення до дієти, коли ефективність дієти або інших немедикаментозних методів (наприклад фізичних вправ, зменшення маси тіла) є недостатніми.

#### **Противоказання.**

- Пацієнтам із гіперчутливістю до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини;

- пацієнтам із захворюваннями печінки в активній фазі, в тому числі невідомої етіології, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більш ніж у 3 рази вище верхньої межі норми (ВМН);
- пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- пацієнтам із міопатією;
- пацієнтам, які одночасно приймають циклоспорин;
- в період вагітності та годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують відповідні 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 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;
- належність пацієнтів до монголоїдної раси;
- супутнє застосування фібратів.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої слід дотримуватись і протягом лікування. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі узгоджені рекомендації.

Розарт можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.

Таблетку не слід розжовувати або дробити. Таблетку ковтають цілою, запиваючи водою.

### ***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). За необхідності, через 4 тижні дозу можна збільшити до наступної. Оскільки у випадку застосування дози 40 мг побічні реакції виникають частіше, ніж за менших доз, тримати дозу до максимального рівня 40 мг слід лише у пацієнтів із тяжкою гіперхолестеринемією та високим серцево-судинним ризиком (зокрема в осіб із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти бажаного результату за дози 20 мг і які повинні перебувати під регулярним наглядом. На початку застосування дози 40 мг рекомендовано спостереження спеціаліста.

### ***Профілактика серцево-судинних порушень***

У дослідженні зниження ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи добова доза препарату становила 20 мг. Пацієнтам із гіперхолестеринемією необхідно проводити стандартне визначення рівня ліпідів та дотримуватися рекомендацій із дозування для лікування гіперхолестеринемії.

### ***Застосування пацієнтам літнього віку***

Рекомендована початкова доза для пацієнтів віком понад 70 років становить 5 мг. Інша корекція дози залежно від віку не потрібна.

### ***Застосування дітям***

Діти віком від 10 до 17 років (хлопчики - після досягнення пубертатного розвитку стадії II за Таннером або вищої, дівчата – не раніше ніж через 1 рік після менархе).

У педіатричній практиці препарат повинен призначати виключно спеціаліст. Дітям, як правило, препарат призначають у початковій дозі 5 мг на добу. Звичайний діапазон доз – 5-20 мг перорально один раз на добу. Підвищення дози здійснюється з урахуванням індивідуальної реакції та переносимості, згідно з рекомендаціями до застосування в педіатричній практиці. Перед початком терапії із застосуванням розувастатину дитині слід призначити стандартну дієту з низьким вмістом

холестерину; дієти слід дотримуватись і в період проведення терапії. Безпека та ефективність застосування препарату дозами понад

20 мг у терапії цієї популяції не досліджувались.

Таблетки по 40 мг не призначені до застосування в педіатричній практиці (детальніше див. розділ «Діти»).

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

Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози.

Рекомендована початкова доза для пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам з порушенням функції нирок помірної тяжкості. Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок застосування Розарту протипоказано у будь-яких дозах.

#### *Дозування для пацієнтів з порушенням 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 пацієнтам з показником 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю відсутній. Розарт протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки спостерігалось підвищення експозиції розувастатину, тому їм застосовувати Розарт у дозі вище 10 мг слід з обережністю.

#### *Раса*

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція препарату. Рекомендована початкова доза для пацієнтів монголоїдної раси становить 5 мг. Застосування дози 40 мг таким пацієнтам протипоказане. Максимально 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 з 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 Розарту становить 20 мг.

Розувастатин є субстратом для різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (включаючи рабдоміоліз) підвищується при одночасному прийомі Розарту разом з певними лікарськими засобами, здатними підвищувати концентрації розувастатину в плазмі через взаємодію з цими транспортними білками (наприклад з циклоспорином та деякими інгібіторами протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атаназавіром, лопінавіром та/або типранавіром). За можливості необхідно розглянути альтернативне лікування і, якщо необхідно, тимчасово припинити лікування Розартом. У ситуаціях, коли одночасного введення цих лікарських засобів разом із Розартом уникнути неможливо, потрібно зважувати всі переваги та ризики супутнього лікування та ретельно підбирати дозу Розарту.

#### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні розувастатину, зазвичай слабкі та транзиторні. Менше 4% пацієнтів, які приймали розувастатин у контрольованих клінічних дослідженнях, припинили лікування через розвиток побічних реакцій. Кількість випадків припинення лікування була порівнянною з такою у пацієнтів, що приймали плацебо.

Побічні реакції наведені далі відповідно до частоти виникнення: часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); рідко (>1/10 000, <1/1000); дуже рідко (<1/10 000); частота невідома (неможливо встановити за наявними даними).

#### *Порушення з боку імунної системи*

*Рідко:* реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк.

#### *Порушення з боку ендокринної системи*

*Часто:* цукровий діабет<sup>1,2</sup> (*частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози крові натще  $\geq 5,6$  ммоль/л, індекс маси тіла  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищення рівня тригліцеридів, гіпертензія в анамнезі. Згідно з результатами дослідження JUPITER (загальна частота повідомлень про застосуванні розувастатину – 2,8%; плацебо – 2,3%) насамперед у пацієнтів, які вже мають високий ризик розвитку цукрового діабету).*

*Порушення з боку нервової системи*

*Часто:* головний біль, запаморочення.

*Порушення з боку ШКТ*

*Часто:* запор, нудота, біль у животі.

*Рідко:* панкреатит.

*Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини*

*Нечасто:* свербіж, висип та кропив'янка.

*Порушення з боку скелетно-м'язової системи сполучної тканини та кісток*

*Часто:* міалгія.

*Рідко:* міопатія (в тому числі міозит) та рабдоміоліз.

*Загальний стан*

*Часто:* астенія.

Як і у випадку з іншими інгібіторами ГМГ КоА-редуктази, частота небажаних реакцій залежить від дози.

*Вплив на нирки*

У пацієнтів, які застосовували Розарт, спостерігались випадки протеїнурії, переважно канальцевого походження (визначеної за тестом смужки). 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 + спостерігалось при застосуванні дози 20 мг. У більшості випадків вираженість протеїнурії зменшувалась або зникала спонтанно при продовженні застосування препарату.

Перегляд даних клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень на сьогодні не виявив причинного зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

Гематурія спостерігалась у пацієнтів, які застосовували Розарт і дані клінічних досліджень свідчать про її низьку частоту.

*Вплив на скелетну мускулатуру*

Зміни з боку скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (в тому числі міозит) та рідко рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю чи без неї, спостерігались при застосуванні будь-яких доз Розарту, а особливо при застосуванні доз >20 мг. Про рідкісні випадки рабдоміолізу, що інколи були асоційовані з нирковою недостатністю, було повідомлено при застосуванні розувастатину, а також інших статинів.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозозалежне зростання рівнів креатинфосфокінази (КФК); у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КФК підвищені (>5 x верхньої межі норми (ВМН)), лікування слід припинити.

*Вплив на печінку*

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим.

*Вплив на лабораторні показники*

Як і у випадку інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинкінази. При застосуванні розувастатину також відмічалось підвищення рівнів НbА1с. У невеликої кількості пацієнтів, які застосовували Розарт та інші інгібітори ГМГ КоА-редуктази, спостерігались патологічні зміни при аналізі сечі (тест-смужка свідчила про протеїнурію). Виявлений білок був, як правило, канальцевого походження. У більшості випадків протеїнурія стає менше вираженою або зникає спонтанно при продовженні терапії та не свідчить про гостре чи прогресуюче захворювання нирок.

*Інші ефекти*

Під час довготривалих контрольованих клінічних досліджень розувастатин не продемонстрував шкідливого впливу на очні лінзи.

У пацієнтів, що лікувалися розувастатином, не було виявлено порушень функцій *жори надниркових залоз*.

#### *Постмаркетинговий досвід застосування*

Окрім вищезазначеного, в постмаркетинговому періоді застосування розувастатину були зареєстровані такі явища:

*Порушення з боку нервової системи: дуже рідко:* поліневропатія, втрата пам'яті.

*Порушення з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: частота невідома:* кашель, диспное.

*Порушення з боку ШКТ: частота невідома:* діарея.

*Порушення з боку гепатобіліарного тракту: дуже рідко:* жовтяниця, гепатит; *рідко:* підвищення активності печінкових трансаміназ.

*Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: частота невідома:* синдром Стівенса-Джонсона.

*Порушення з боку кістково-м'язової системи: частота невідома:* імуноопосередкована некротизуюча міопатія; *дуже рідко:* артралгія.

*Порушення з боку нирок: дуже рідко:* гематурія.

*Загальний стан та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату: частота невідома:* набряк.

*Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз: частота невідома:* гінекомастія.

*Порушення з боку крові: частота невідома:* тромбоцитопенія.

*При застосуванні деяких статинів повідомлялось про такі небажані явища:*

- депресія;
- порушення сну, в тому числі безсоння та нічні кошмари;
- розлади статевої функції;
- окремі випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо у випадку тривалої терапії.

Захворювання сухожилів, інколи ускладнені їх розривом.

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

#### *Діти та підлітки від 10 до 17 років*

Профіль безпеки Розарту у дітей, підлітків та дорослих подібний, хоча у ході клінічних досліджень застосування розувастатину у дітей та підлітків після вправ чи значних фізичних навантажень частіше відзначали підвищення КФК > 10xВМН та м'язові симптоми, що згодом минали без переривання лікування. Проте і для дітей, і для дорослих застереження при застосуванні Розарту однакові.

#### ***Передозування.***

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

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

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Жінки дітородного віку під час прийому Розарту повинні застосовувати відповідні засоби контрацепції.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину суттєво важливі для розвитку плода, потенційний ризик інгібування ГМГ КоА-редуктази перевищує можливу користь від застосування препарату у період вагітності. Якщо пацієнтка вагітніє у період застосування Розарту, лікування слід негайно припинити.

#### ***Діти.***

Не рекомендовано застосування Розарту дітям віком до 10 років.

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

## **Особливості застосування.**

### *Вплив на нирки*

У пацієнтів, які застосовували Розарт у високих дозах, особливо 40 мг, відзначалося випадки протеїнурії (визначеної за тестом смужки), 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 у постмаркетинговий період відзначали 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, спостерігалися у пацієнтів при застосуванні усіх доз препарату Розарт, а особливо при дозах більше 20 мг. При застосуванні езетимібу у комбінації з інгібітором ГМГ КоА-редуктази дуже рідко повідомлялось про випадки розвитку рабдоміолізу. Не можна виключати можливості фармакодинамічної взаємодії, а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази, випадки рабдоміолізу, пов'язані із застосуванням розувастатину, траплялися частіше при дозі 40 мг. Є повідомлення про рідкісні випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії, що клінічно проявляються 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.

### *Визначення рівня креатинфосфокінази*

Рівні креатинфосфокінази не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або за наявності можливих альтернативних причин підвищення креатинфосфокінази, що можуть заважати інтерпретації результатів. Якщо початкові рівні креатинфосфокінази значно підвищені ( $>5$  x верхньої межі норми), протягом 5-7 днів необхідно зробити додатковий підтверджуючий аналіз. Якщо результат повторного аналізу підтверджує вихідний рівень

$>5$  x верхньої межі норми, починати лікування не слід.

### *Перед лікуванням*

Розарт, як і решту інгібіторів 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 індивідуальному 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 рівнів препарату у плазмі;
- одночасне застосування фібратів.

У таких пацієнтів потрібно порівняти ризик та можливу користь при застосуванні препарату; також рекомендований клінічний моніторинг. Не слід починати лікування у випадку значно підвищених початкових рівнів КФК ( $>5$  x ВМН).

### *В 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 рівні КФК. Слід припинити лікування, якщо рівні КФК значно підвищені ( $>5$  x ВМН) або якщо м'язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівні КФК  $\leq 5$  x ВМН). Якщо симптоми минають та рівень КФК повертається до норми, Розарт або альтернативний інгібітор ГМГ-КоА можна спробувати застосувати знову, але у мінімальних дозах та під ретельним наглядом. Регулярний контроль рівня КФК у пацієнтів без вищевказаних симптомів не потрібний.

У клінічних дослідженнях у невеликої кількості пацієнтів, які застосовували Розарт та супутні препарати, посиленого впливу на скелетну мускулатуру не відзначалось. Однак підвищена частота випадків міозиту та

міопатії спостерігалась у пацієнтів, які застосовують інші інгібітори ГМГ КоА-редуктази із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі гемфіброзілом, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими засобами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні із деякими інгібіторами ГМГ-МГ КоА-редуктази, тому Розарт не рекомендовано застосовувати у комбінації із гемфіброзілом. Сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні Розарту із фібратами або ніацином потрібно порівняти із потенційними ризиками при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування Розарту в дозі 40 мг та фібратів протипоказано.

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

#### *Вплив на печінку*

Як і інші інгібітори ГМГ КоА-редуктази, Розарт 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 більше ніж утричі перевищує верхню межу норми, застосування Розарту слід припинити. Про серйозні порушення функції печінки (переважно підвищення рівня печінкових трансаміназ) у постмаркетинговий період повідомлялось 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 Розарту.

#### *Раса*

У дослідженнях фармакокінетики спостерігалось зростання системної експозиції у пацієнтів монголоїдної раси порівняно з європейцями.

#### *Інгібітори протеази*

Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендоване.

#### *Непереносимість лактози*

Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

#### *Інтерстиціальне захворювання легень*

Поодинокі випадки інтерстиціального захворювання легень були зареєстровані при застосуванні деяких статинів, особливо у разі довготривалої терапії. До симптомів порушення належать диспное, непродуктивний кашель та погіршення загального стану (втом, втрата маси тіла та гарячка). Якщо підозрюється, що у пацієнта розвинулось інтерстиціальне захворювання легень, застосування статинів потрібно припинити.

#### *Цукровий діабет*

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

#### *Діти та підлітки від 10 до 17 років*

Вплив розувастатину на лінійний ріст (зріст), масу тіла, ІМТ (індекс маси тіла) та розвиток вторинних статевих ознак за шкалою Танера у дітей віком 10-17 років оцінювався лише протягом одного року.

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

Досліджень з визначення впливу розувастатину на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводили. Однак з огляду на фармакодинамічні властивості малоймовірно, що Розарт впливатиме на таку здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість виникнення запаморочення у період лікування.

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

Дані *in vitro* та *in vivo* свідчать про те, що розувастатин не має клінічно значущої взаємодії (як субстрат, інгібітор чи індуктор) з цитохромом P450. Розувастатин є субстратом для певних транспортних білків, включаючи OATP1B1, що забезпечує печінковий транспорт, та ефлюксного переносника BCRP.

Одночасне введення Розарту з лікарськими засобами – інгібіторами цих транспортних білків може спричинити підвищення концентрації розувастатину в плазмі та збільшення ризику міопатії (див. таблицю). Дія на експозицію розувастатину (AUC; в порядку зниження) лікарських засобів, що вводяться одночасно, за даними опублікованих клінічних досліджень

Режим дозування лікарського засобу	Режим дозування розувастатину	Зміна AUC розувастатину
Циклоспорин, від 75 мг двічі на добу до 200 мг двічі на добу, 6 місяців	10 мг один раз на добу, 10 днів	7,1 раза ↑
Атаназавір 300 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів	10 мг, разова доза	3,1 раза ↑
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг один раз на добу, 7 днів	2,1 раза ↑
Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	1,9 раза ↑
Елтромбопаг 75 мг один раз на добу, 10 днів	10 мг, разова доза	1,6 раза ↑
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг один раз на добу, 7 днів	1,5 раза ↑
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів	10 мг, разова доза	1,4 раза ↑
Дронедарон 400 мг двічі на добу	Дані відсутні	1,4 раза ↑
Ітраконазол 200 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг або 80 мг, разова доза	1,4 раза ↑
Езетиміб 10 мг один раз на добу, 14 днів	10 мг один раз на добу, 14 днів	1,2 раза ↑
Фозампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 8 днів	10 мг, разова доза	↔
Алеглітазар 0,3 мг 7 днів	40 мг 7 днів	↔
Силімарин 140 мг тричі на добу, 5 днів	10 мг, разова доза	↔
Фенофібрат 67 мг тричі на добу, 7 днів	10 мг 7 днів	↔
Рифампін 450 мг один раз на добу, 7 днів	20 мг, разова доза	↔
Кетоконазол 200 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	↔
Флюконазол 200 мг один раз на добу, 11 днів	80 мг, разова доза	↔
Еритроміцин 500 мг чотири рази на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	28% ↓
Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів	20 мг, разова доза	47% ↓

Коли необхідно застосовувати Розарт разом з іншими лікарськими засобами, що підвищують експозицію розувастатину, дози Розарту слід коригувати. Слід починати з дози 5 мг один раз на добу, якщо очікується зростання експозиції (AUC) приблизно в 2 рази або більше. Максимальна добова доза Розарту має бути скоригована таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала концентрацію, що відмічається тоді, коли прийом добової дози 40 мг Розарту відбувається за відсутності взаємодії з лікарськими засобами. Наприклад, доза 5 мг Розарту при одночасному застосуванні з циклоспорином



(збільшення експозиції в 7,1 раза), доза 10 мг Розарту при одночасному застосуванні з комбінацією ритонавір/атаназавір (збільшення в 3,1 раза) та доза 20 мг Розарту при одночасному застосуванні з гемфіброзилем (збільшення в 1,9 раза).

#### *Антациди*

Одночасне введення розувастатину із суспензією антациду, що містить алюмінію та магнію гідроксид, призводить до зменшення концентрації розувастатину в плазмі приблизно на 50 %. Цей ефект зменшувався, коли антацид приймали через 2 години після розувастатину. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалась.

#### *Фенофібрати, похідні фіброевої кислоти*

Хоча не спостерігалось ніякої фармакокінетичної взаємодії між розувастатином та фенофібратом, може мати місце фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат та інші фіброеві кислоти, включаючи нікотинову кислоту, можуть підвищувати ризик міопатії при одночасному введенні з інгібіторами ГМГ КоА-редуктази.

#### *Циклоспорин*

Одночасне застосування розувастатину і циклоспорину не впливає на плазмові концентрації циклоспорину.

#### *Антагоністи вітаміну К*

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази, початок лікування Розартом або поступове підвищення його дози у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К (наприклад варфарин або інші кумаринові антикоагулянти), може призвести до підвищення Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Після відміни Розарту або зменшення дози, МНВ може знизитися. У таких випадках бажано відповідним чином контролювати МНВ. У пацієнтів, які застосовують антагоністи вітаміну К, рекомендовано контролювати МНВ як на початку лікування Розартом, так і після припинення або при подальшій зміні його дозування.

#### *Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні препарати*

Виходячи з даних спеціальних досліджень взаємодії, значної фармакокінетичної взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ніацин (нікотинова кислота) у гіполіпідемічних дозах (> або рівні 1 г/добу) підвищують ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ КоА-редуктази, можливо, тому, що вони здатні призводити до міопатії і при застосуванні окремо. Доза Розарту 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів. Лікування Розартом у таких випадках слід також починати з дози 5 мг.

#### *Езетиміб*

Одночасне застосування розувастатину та езетимібу не впливало на значення АUC або  $C_{max}$  будь-якого з препаратів. Однак фармакодинамічної взаємодії між Розартом та езетимібом, що може призвести до побічних ефектів, виключити не можна.

#### *Еритроміцин*

Одночасне застосування розувастатину та еритроміцину знижувало АUC<sub>(0-t)</sub> розувастатину на 20%, а  $C_{max}$  – на 30%. Така взаємодія може бути спричинена підвищенням перистальтики кишечника внаслідок дії еритроміцину.

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

Одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення АUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26% та 34% відповідно. Підвищення плазмових рівнів слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Немає даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно приймають Розарт та ГЗТ, тому можливість взаємодії виключати не можна. Однак така комбінація широко застосовувалася жінкам в клінічних дослідженнях та переносилась добре.

#### *Інші лікарські засоби*

Виходячи з даних спеціальних досліджень, клінічно суттєвої взаємодії з дигоксином не очікується. В клінічних дослідженнях Розарт супутньо застосовувався з антигіпертензивними, антидіабетичними засобами і гормонозамісною терапією. Ці дослідження не показали жодних доказів клінічно значущих небажаних взаємодій.

#### *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. Взаємодія між розувастатином та іншими інгібіторами протеази не вивчалась.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором

ГМГ КоА-редуктази – ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А у мевалонат, попередник холестерину. Головною мішенню дії розувастатину є печінка, де відбувається синтез холестерину (ХС) та катаболізм ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

Розувастатин збільшує кількість 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-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та дещо підвищує рівень аполіпопротеїну А-I (АпоА-I), зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ та ХС-неЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення АпоВ/АпоА-I.

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

Ризик розвитку цукрового діабету при лікуванні розувастатином обмежений колом пацієнтів, які вже мають високий ризик розвитку діабету. Користь від зниження ризику кардіоваскулярних подій і смерті при лікуванні розувастатином переважала небезпеку виникнення діабету у пацієнтів як загалом, так і у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку діабету.

*Фармакокінетика.*

*Всмоктування та розподіл*

Максимальна концентрація розувастатину у плазмі крові досягається приблизно через 5 годин після прийому внутрішньо. Біодоступність становить приблизно 20 %. Розувастатин накопичується в 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 меншу 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 незмінену стані з фекаліями (включаючи абсорбований та неабсорбований розувастатин). Інша частина виводиться з сечею. Період напіввиведення з плазми крові 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 дозі. При прийомі декількох добових доз фармакокінетичні параметри не змінюються.

*Особливі популяції хворих*

Вік і стать не впливають на фармакокінетику розувастатину.

*Етнічні групи*

Дослідження фармакокінетики розувастатину у хворих монголоїдної раси, які мешкають в Азії, показали збільшення  $AUC$  та  $C_{max}$  приблизно удвічі порівняно з показниками у пацієнтів європеїдної раси, які

мешкають у Європі та Азії. Впливу генетичних факторів та факторів навколишнього середовища на отримані відмінності у фармакокінетичних параметрах не виявлено. Фармакокінетичний аналіз серед різних етнічних груп не виявив клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці серед пацієнтів європеїдної та негроїдної раси.

#### *Хворі з нирковою недостатністю*

У пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції нирок рівень концентрації розувастатину та N-дисметилу у плазмі крові істотно не змінюється. У пацієнтів з вираженою 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 крові пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, була приблизно на 50 % вищою, ніж у здорових добровольців.

#### *Хворі з печінковою недостатністю*

Серед хворих з різними ступенями печінкової недостатності не виявлено збільшення періоду напіввиведення розувастатину у пацієнтів з балом 7 та нижче за шкалою Чайлд-П'ю. Однак у двох пацієнтів з балами 8 та 9 за шкалою Чайлд-П'ю спостерігалось подовження періоду напіввиведення щонайменше удвічі. Досвіду застосування розувастатину пацієнтам з балом вище 9 за шкалою Чайлд-П'ю немає.

#### *Генетичний поліморфізм*

Інгібітори ГМГ КоА-редуктази, включаючи розувастатин, зв'язуються з транспортними білками OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів з поліморфізмом генів SLCO 1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. Індивідуальний поліморфізм SLCO 1B1 с.521 CC та ABCG2 с.421 AA пов'язані з відповідним збільшенням експозиції розувастатину (AUC) приблизно в 1,7 та 2,4 рази порівняно з генотипами SLCO 1B1 с.521 TT або ABCG2.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### **Основні фізико-хімічні властивості:**

*таблетки по 5 мг:* білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням «ST 1» з одного боку;

*таблетки по 10 мг:* рожеві, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням «ST 2» з одного боку;

*таблетки по 20 мг:* рожеві, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням «ST 3» з одного боку;

*таблетки по 40 мг:* рожеві, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням «ST 4» з одного боку.

**Термін придатності.** 2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 9 блістерів у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

Актавіс ЛТД, Мальта.

#### **Місцезнаходження.**

BLB016, Булебел Індастріал будинок, м. Зейтуң ZTN 3000, Мальта.