

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
РОМАЗИК
(ROMAZIC)

Склад:

діюча речовина: rosuvastatinę

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить розувастатину 5 мг або 10 мг, або 20 мг, або 40 мг, що еквівалентно 5,2 мг або 10,4 мг, або 20,8 мг, або 41,6 мг розувастатину кальцію;

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА редуктази. Код АТС C10A A07.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії

Первинна гіперхолестеринемія (тип Іа, включаючи сімейну гетерозиготну гіперхолестеринемію) або змішана дисліпідемія (тип Ів) – як доповнення до дієти, коли дієта та інші немедикаментозні методи лікування (наприклад фізичні вправи, зменшення маси тіла) є недостатніми.

Сімейна гомозиготна гіперхолестеринемія – як доповнення до дієти та інших методів лікування, направлених на зниження рівня ліпідів (наприклад аферез ЛПНЩ) або якщо таке лікування не підходить пацієнту.

Профілактика серцево-судинних захворювань

Для зниження ризику виникнення серйозних серцево-судинних порушень у дорослих пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, що підтверджується такими факторами ризику, як вік, артеріальна гіпертензія, низький рівень ХС-ЛПВЩ, підвищений рівень С-реактивного білка, паління або наявність у родинному анамнезі раннього розвитку ішемічної хвороби серця.

Лікування атеросклерозу

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

Діти та підлітки (віком від 10 до 17 років: хлопчики – стадія ІІ за шкалою Тенера та вище, дівчата – через рік після першої менструації).

Лікування первинної гіперхолестеринемії (тип Іа) або змішаної дисліпідемії (тип Ів) внаслідок гетерозиготної родинної гіперхолестеринемія – як доповнення до дієти, коли дієта або інші немедикаментозні методи (наприклад фізичні вправи, зменшення маси тіла) є недостатніми.

Протипоказання.

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

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

Такі фактори включають:

- порушення функції нирок помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хвилину);

- гіпотиреоз;
- спадкові захворювання м'язової системи у особистому або сімейному анамнезі;
- в анамнезі - мітоксичність при застосуванні іншого інгібітору ГМГ КоА-редуктази або фібрату;
- зловживання алкоголем;
- стани, при яких можуть зростати рівні препарату у плазмі крові;
- належність до монголоїдної раси;
- одночасне застосування фібратів.

Спосіб застосування та дози.

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

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

Лікування гіперхолестеринемії

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

Профілактика серцево-судинних захворювань

У ході дослідження зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань препарат застосовували в дозі 20 мг на добу. Слід проводити стандартне визначення рівня ліпідів та дотримуватись рекомендацій щодо дозування для лікування пацієнтів із гіперхолестеринемією.

Діти віком від 10 до 17 років (хлопці – II стадія за шкалою Тенера і дівчата, у яких менструальний цикл розпочався, як мінімум, 1 рік тому).

Лікування дітей потрібно проводити під наглядом лікаря.

Для дітей з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією звичайна початкова доза становить 5 мг на добу. Звичайний діапазон доз становить від 5 мг до 20 мг перорально 1 раз на добу. Титрування дози слід виконувати залежно від індивідуальної відповіді на лікування і переносимості препарату, як вказано у рекомендаціях щодо лікування дітей. Перед початком лікування розувастатином дітям слід призначити стандартну холестеринзнижуючу дієту, якої вони повинні дотримуватись протягом лікування розувастатином. Безпека і ефективність застосування доз, що перевищують 20 мг, у даній групі пацієнтів не вивчались.

Застосування пацієнтам літнього віку

Для пацієнтів віком від 70 років рекомендована початкова доза становить 5 мг.

Немає необхідності в іншій корекції дози залежно від віку.

Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок

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

Для пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості рекомендована початкова доза становить 5 мг (кліренс креатиніну <60 мл/хвилину). Доза 40 мг протипоказана пацієнтам з порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості. Протипоказано застосування розувастатину в будь-якій дозі пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня.

Дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки

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

Раса

Посилення системної експозиції спостерігалось у пацієнтів монголоїдної раси. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза становить 5 мг. Максимальна добова доза – 20 мг. Препарат у дозі 40 мг таким пацієнтам протипоказаний.

Дозування для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії

Для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії рекомендована початкова доза препарату становить 5 мг, максимальна добова – 20 мг. Таким пацієнтам доза 40 мг протипоказана.

Побічні реакції.

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

Частоти побічних реакцій класифіковано таким чином:

часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$);

нечасто (від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);

рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$);

дуже рідко ($< 1/10\ 000$);

невідомо (неможливо встановити за існуючими даними).

З боку імунної системи

Рідко: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк.

З боку ендокринної системи

Часто: цукровий діабет.

З боку нервової системи

Часто: головний біль, запаморочення.

З боку травної системи

Часто: запор, нудота, абдомінальний біль.

Рідко: панкреатит.

З боку шкіри та її похідних

Нечасто: свербіж, висипання і кропив'янка.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини

Часто: міалгія.

Рідко: міопатія (включаючи міозит) і рабдоміоліз.

Порушення загального стану та пов'язані зі способом застосування препарату

Часто: астенія.

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

Вплив на нирки

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

Вплив на скелетні м'язи

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

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

Вплив на печінку

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази, дозозалежне зростання активності трансаміназ спостерігалось у невеликої кількості пацієнтів, які застосовували розувастатин; більшість випадків були легкими, асимптоматичними і транзиторними.

Досвід постмаркетингового застосування

Додатково до вказаного вище, про нижчезазначені побічні реакції повідомлялося у ході постмаркетингового застосування розувастатину.

З боку нервової системи

Дуже рідко: полінейропатія, втрата пам'яті.

З боку дихальної системи

Невідомо: кашель, диспное.

З боку травного тракту

Невідомо: діарея.

З боку гепатобіліарної системи

Рідко: підвищення рівнів трансаміназ

Дуже рідко: жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри та її похідних

Невідомо: синдром Стівенса-Джонсона.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини

Дуже рідко: артралгія.

З боку нирок та сечовидільної системи

Дуже рідко: гематурія.

Порушення загального стану та пов'язані зі способом застосування препарату

Невідомо: набряк.

Про такі побічні реакції повідомлялося при застосуванні деяких статинів:

- порушення сну, включаючи безсоння і нічні кошмари;
- порушення статевої функції;
- депресія;
- окремі випадки інтерстиційного захворювання легень, особливо при довготривалій терапії.

Частота виникнення рабдоміолізу, серйозних реакцій з боку нирок і печінки (в основному – підвищення активності печінкових трансаміназ) була вищою при застосуванні дози 40 мг.

Передозування.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Розувастатин протипоказаний у період вагітності і годування груддю.

Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати належні засоби контрацепції.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину необхідні для розвитку плода, потенційний ризик інгібування ГМГ КоА-редуктази перевищує можливу користь від застосування препарату в період вагітності.

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

Діти.

Не рекомендовано застосування препарату дітям віком до 10 років.

Під час дослідження, після фізичного навантаження або посиленої фізичної активності зростання рівнів КК більше ніж у 10 разів, порівняно з верхньою межею норми, спостерігалось частіше у дітей, ніж у дорослих. В іншому профіль безпеки розувастатину був подібним у дітей при порівнянні з дорослими.

Оцінки показників лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ (індекс маси тіла) і вторинних характеристик статевого дозрівання за шкалою Тенера у дітей віком від 10 до 17 років, які застосовують розувастатин, обмежені даними за однорічний період. За результатами дослідження, не спостерігалось впливу на показники росту, маси тіла, ІМТ і статево дозрівання.

Особливості застосування.

Вплив на нирки

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

Вплив на скелетні м'язи

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

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

Як і стосовно інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази, в ході постмаркетингового застосування препарату з більшою частотою повідомлялося про виникнення рабдоміолізу, асоційованого з лікуванням розувастатином, при застосуванні дози 40 мг.

Визначення рівня креатинінази

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

Перед лікуванням

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

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- спадкові захворювання м'язової системи у власному або сімейному анамнезі;
- в анамнезі – міотоксичність при застосуванні іншого інгібітору ГМГ КоА-редуктази або фібрату;
- зловживання алкоголем;
- вік від 70 років;
- стани, при яких можуть зростати рівні препарату у плазмі крові;
- належність до монголоїдної раси;
- одночасне застосування фібратів.

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

У період лікування

Пацієнтів слід проінформувати про необхідність негайно звернутися до лікаря при несподіваному виникненні болю, слабкості або спазмів у м'язах, особливо якщо вони поєднуються з нездужанням або гарячкою. У таких пацієнтів слід визначити рівень КК. Лікування слід припинити, якщо рівні КК значно підвищені (більше ніж у 5 разів перевищують верхню межу норми) або якщо симптоми сильно виражені і призводять до щоденного дискомфорту (навіть якщо рівні КК менше ніж у 5 разів перевищують верхню межу норми). Якщо симптоми зникають і рівні КК повертаються у межі норми, слід розглянути питання про повторне застосування розувастатину або альтернативного інгібітору ГМГ КоА-редуктази в найнижчих дозах і під ретельним спостереженням.

Під час досліджень не спостерігалось ознак посилення впливу на скелетні м'язи у невеликої кількості пацієнтів, які отримували розувастатин і супутню терапію. Однак зростання частоти виникнення міозиту і

міопатії спостерігалось у пацієнтів, які отримували інші інгібітори ГМГ КоА-редуктази одночасно з похідними фіброєвої кислоти, включаючи гемфіброзил, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази і макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик виникнення міопатії при одночасному застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ КоА-редуктази. Тому комбінація розувастатину і гемфіброзилу не рекомендована.

Переваги подальших змін у рівнях ліпідів при комбінованому застосуванні розувастатину з фібратами або ніацином слід ретельно співставити з потенційними ризиками застосування таких комбінацій. Доза 40 мг протипоказана для одночасного застосування з фібратами.

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

Вплив на печінку

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

Рекомендовано перевіряти показники функції печінки перед початком лікування і через 3 місяці після початку лікування. Розувастатин слід відмінити або зменшити дозу препарату, якщо рівень трансаміназ сироватки крові більше ніж у 3 рази перевищує верхню межу норми. В ході постмаркетингового застосування препарату з більшою частотою повідомлялося про виникнення серйозних реакцій з боку печінки (головним чином, про зростання рівнів трансаміназ сироватки крові) при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, що виникла внаслідок гіпотиреозу або нефротичного синдрому, слід провести лікування основного захворювання перед початком застосування розувастатину.

Раса

Фармакокінетичні дослідження вказують на посилення експозиції у представників монголоїдної раси порівняно з представниками європеїдної раси.

Інгібітори протеази

Одночасне застосування з інгібіторами протеази не рекомендоване.

Інтерстиційне захворювання легень

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

Цукровий діабет

У пацієнтів з рівнями глюкози натщесерце від 5,6 до 6,9 ммоль/л лікування розувастатином супроводжувалось підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету.

Непереносимість лактози

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

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

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

При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами необхідно враховувати можливість виникнення запаморочення в період лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Циклоспорин

При одночасному застосуванні розувастатину і циклоспорину показники AUC розувастатину були в середньому у 7 разів вищими за показники у здорових добровольців.

Одночасне застосування не впливає на концентрацію циклоспорину в плазмі крові.

Антагоністи вітаміну К

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази, на початку терапії або при збільшенні дози розувастатину у пацієнтів, які одночасно отримують антагоністи вітаміну К (наприклад варфарин або інші кумаринові антикоагулянти), може спостерігатись збільшення МНВ (міжнародного нормалізованого відношення). Відміна препарату або зменшення дози може призвести до зниження МНВ. У таких випадках рекомендовано проводити моніторинг МНВ.

Езетиміб

Одночасне застосування розувастатину та езетимібу не впливало на значення АUC або C_{max} кожного з препаратів. Однак фармакодинамічну взаємодію між розувастатином і езетимібом, що може призвести до виникнення побічних реакцій, виключити не можна.

Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні препарати

Одночасне застосування розувастатину і гемфіброзилу призводить до збільшення показників C_{max} і АUC розувастатину у 2 рази.

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

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

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібітору протеази може значно посилювати експозицію розувастатину. У ході фармакокінетичного дослідження одночасне застосування 20 мг розувастатину і комбінації двох інгібіторів протеази (400 мг лопінавіру/100 мг ритонавіру) у здорових добровольців супроводжувалося збільшенням у 2 рази показника $AUC_{(0-24)}$ у рівноважному стані і у 5 разів - показника C_{max} розувастатину. Тому одночасне застосування розувастатину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують інгібітори протеази, не рекомендоване.

Антациди

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

Еритроміцин

Одночасне застосування розувастатину і еритроміцину призводить до зниження АUC (0-t) розувастатину на 20 % і C_{max} розувастатину на 30 %. Така взаємодія може виникнути внаслідок посилення моторики кишечника у результаті застосування еритроміцину.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

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

Інші лікарські засоби

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

Ферменти цитохрому P450

Результати досліджень *in vitro* і *in vivo* показали, що розувастатин не інгібує і не індукуює ізоферменти цитохрому P450. Крім того, розувастатин є слабким субстратом для таких ізоферментів. Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій між розувастатином і флуконазолом (інгібітор CYP2C9 і CYP3A4) та кетоконазолом (інгібітор CYP2A6 і CYP3A4). Одночасне застосування ітраконазолу (інгібітор CYP3A4) і розувастатину призводило до підвищення показника АUC розувастатину на 28 %. Таке незначне підвищення не вважається клінічно значущим. Тому не очікується взаємодії, пов'язаної з метаболізмом цитохрому P450.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

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

Таблиця

Дозозалежна відповідь у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (тип Іа і Ів) (скоригований середній відсоток змін порівняно з вихідним значенням)

Доза	N	Х-ЛПНЩ	загальний холестерин	Х-ЛПВЩ	ТГ	нелПВЩ-Х	Апо В	АпоА-І
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90 % максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні і в подальшому зберігається.

Фармакокінетика.

Всмоктування

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

Розподіл

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

Метаболізм

Розувастатин піддається обмеженому метаболізму (приблизно 10 %). *In vitro* дослідження метаболізму з використанням гепатоцитів людини вказують на те, що розувастатин є слабким субстратом для метаболізму, опосередкованого цитохромом Р450. СYP2С9 є головним задіяним ізоферментом, а 2С19, 3А4 і 2D6 задіяні меншою мірою. Основними ідентифікованими метаболітами є N-дисметил і лактонові метаболіти. Метаболіт N-дисметилу приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, а лактонові форми вважаються клінічно неактивними. На розувастатин припадає більше 90 % активності інгібітору ГМГ КоА у циркулюючій крові.

Виведення

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

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

Лінійність

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

Окремі групи

Вік та стать

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

Раса

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

Порушення функції нирок

У ході дослідження за участю пацієнтів із різними ступенями порушення функції нирок, при захворюваннях нирок легкого та помірного ступенів тяжкості не спостерігалось впливу на плазмові концентрації розувастатину і N-дисметил метаболіту. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (КК < 30 мл /хвилину) спостерігалось збільшення плазмової концентрації у 3 рази і збільшення концентрації N-дисметил метаболіту у 9 разів порівняно зі здоровими добровольцями. Концентрації розувастатину у плазмі крові при рівноважному стані у пацієнтів, яким проводиться гемодіаліз, були приблизно на 50 % більшими, ніж у здорових добровольців.

Порушення функції печінки

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

Діти

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

5 мг: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, з тисненням «5» з одного боку;

10 мг: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, з тисненням «10» з одного боку;

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

40 мг: продовгуваті, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фармацевтичний Завод «Польфарма» С. А., Польща /
Pharmaceutical Works «P»lpharma» S. A., Poland.

Місцезнаходження.

вул. Пельплинська 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща /
19, PelplinskaStr., 83-200 Starogard Gdanski, Poland