

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
24.10.2014 № 771
Реєстраційне посвідчення
№UA/13994/01/01
№ UA/13994/01/02
№UA/13994/01/03
№UA/13994/01/04

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
03.06.2016 № 520

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РОЗУСТА
(ROSUSTA)

Склад:

діюча речовина: rosuvastatine;

1 таблетка містить розувастатину 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг;

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

оболонка таблетки: лактоза, моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), триацетин, хіноліновий жовтий (Е 104).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг: круглі, двоопуклі жовтуватого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням «5» з одного боку та «15» – з іншого;

таблетки по 10 мг: круглі, двоопуклі жовтуватого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням «10» з одного боку та «15» – з іншого;

таблетки по 20 мг: круглі, двоопуклі жовтуватого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням «20» з одного боку та «15» – з іншого;

таблетки по 40 мг: круглі, двоопуклі жовтуватого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням «40» з одного боку та «15» – з іншого.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

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.

Фармакодинамічні ефекти

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-І (АпоА-І), зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ та ХС-неЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення АпоВ/АпоА-І.

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.

Фармакокінетика.

Всмоктування та розподіл

Максимальна концентрація розувастатину у плазмі 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 меншою мірою беруть 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 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 разі застосування 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 та стать

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

Етнічні групи

Повідомлялося про збільшення АUC (площа під кривою «концентрація-час») та C_{max} приблизно удвічі у хворих монголоїдної раси, що проживають в Азії, порівняно з відповідними показниками європейців, що проживають в Європі та Азії. Не виявлено впливу генетичних факторів та факторів навколишнього середовища на відмінності у фармакокінетичних параметрах. Не виявлено клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці серед представників європеїдної та негроїдної рас.

Хворі з нирковою недостатністю

У пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції нирок рівень концентрації розувастатину та N-дисметилу у плазмі істотно не змінюється. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація розувастатину у плазмі 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 з різними ступенями печінкової недостатності не виявлено збільшення періоду напіввиведення розувастатину у пацієнтів з балам 7 та нижче за шкалою Чайлда-Пью. Однак у двох пацієнтів з балами 8 та 9 за шкалою Чайлда-Пью спостерігалось подовження періоду напіввиведення

щонайменше удвічі. Досвід застосування розувастатину пацієнтам з балом вище 9 за шкалою Чайлд-П'ю відсутній.

Генетичний поліморфізм

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, включаючи розувастатин, зв'язуються з транспортними білками OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів з поліморфізмом генів SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. Індивідуальний поліморфізм SLCO1B1 с. 521CC та ABCG2 с.421AA пов'язаний з відповідним збільшенням експозиції розувастатину (AUC) у приблизно 1,7 та 2,4 раза порівняно з генотипами SLCO1B1 с.521TT або ABCG2.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії

Дорослим, підліткам та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (типу Іа, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (типу Ів) 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 (див. розділ «Фармакодинаміка»), як доповнення до корекції інших факторів ризику.

Протипоказання.

Розуста протипоказана:

- пацієнтам із підвищеною чутливістю до розувастатину або будь-якої із допоміжних речовин препарату;
- пацієнтам із активним захворюванням печінки, в тому числі стійкими підвищеннями сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-якими підвищеннями трансаміназ у сироватці, що втричі перевищують верхню межу норми (ВМН);
- пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренсом креатиніну <30 мл/хв);
- пацієнтам із міопатією;
- пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин;
- в період вагітності та годування груддю, а також жінкам, репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції.

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

До факторів такого ризику належать:

- помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв);
 - гіпотиреоз;
 - наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
 - наявність в анамнезі міотоксичності на фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;
 - зловживання алкоголем;
 - ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації препарату в плазмі крові;
 - належність до монголоїдної раси;
 - супутнє застосування фібратів
- (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»)

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив супутніх препаратів на розувастатин

Інгібітори транспортних білків

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, в тому числі печінкового транспортера захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування препарату

Розуста із лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрацій розувастатину в 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 Розуста та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Розуста протипоказана пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування не впливало на концентрації циклоспорину в 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 Розуста та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози препарату Розуста, 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 ліпідознижуючі засоби

Одночасне застосування препарату Розуста 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 ліпідознижуючі дози (> або рівні 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) збільшують ризик міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА, ймовірно, за рахунок того, що вони можуть спричиняти міопатію, коли їх застосовують окремо. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід починати терапію з дози 5 мг.

Езетиміб

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

Антацидні препарати

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

Еритроміцин

Одночасне застосування препарату Розуста 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 спостерігалося клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоназолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину

При необхідності застосування препарату Розуста з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозиції розувастатину, дозу препарату Розуста потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція препарату (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування Розусти слід починати з дози 5 мг один раз на добу. Максимальну добову дозу препарату Розуста

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 Розусти 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; в порядку зменшення величини) за опублікованими даними клінічних досліджень

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни 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
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Симепривір 150 мг один раз на добу, 7 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,8 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, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Елтромбопак 75 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова 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, одноразова доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг двічі на добу	Не відомо	↑ 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова 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, одноразова доза	↔
Алеглітазар 0,3 мг, 7 днів	40 мг, 7 днів	↔
Силімарин 140 мг тричі на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Фенофібрат 67 мг тричі на добу, 7 днів	10 мг, 7 днів	↔
Рифампін 450 мг один раз на добу, 7 днів	20 мг, одноразова доза	↔
Кетоконазол 200 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↔
Флуконазол 200 мг один раз на добу, 11 днів	80 мг, одноразова доза	↔
Еритроміцин 500 мг чотири рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ 20%
Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ 47%

* Дані, представлені як зміна в x 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 Розуста, 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 Розуста 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 Розуста або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування препарату Розуста 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 Розусту та ГЗТ, немає, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак комбінація широко застосовувалася жінкам в рамках клінічних досліджень і переносилася добре.

Інші лікарські засоби

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

Лопінавір/ритонавір

У фармакологічному дослідженні супутнє застосування Розусти 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₍₀₋₂₄₎ та C_{max} для розувастатину відповідно. Взаємодія між Розустою та іншими інгібіторами протеази не вивчалась.

Діти

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

Особливості застосування.

Вплив на нирки

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 Розусту 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 Розусти, 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. В 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 за 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 вихідне значення КК більше ніж в 5 разів перевищує ВМН, застосування препарату починати не слід.

Перед початком лікування

Розусту, 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 фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази або фібратів;
- зловживання алкоголем;
- вік > 70 років;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату у плазмі (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 вихідні рівні КК значно підвищені (>5 разів вище ВМН), лікування починати не слід.

В 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 ≤ 5 x ВМН). У разі зникнення симптомів та повернення рівня КК до норми можна поновити терапію препаратом Розуста або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярно перевіряти рівні КК у 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, 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 Розусту 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 гемфіброзил, циклоспорином, нікотиновою кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА. Тому застосовувати Розусту у комбінації із гемфіброзил не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні препарату Розуста 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»).

Розусту 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, Розусту 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 Розуста слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці більше ніж втричі 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 починати терапію препаратом Розуста.

У післяреєстраційному періоді зрідка повідомлялося про летальні або нелетальні випадки печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали статини, в тому числі розувастатин. Якщо на фоні лікування препаратом Розуста розвивається серйозне ураження печінки з клінічною симптоматикою та/або гіпербілірубінемією чи жовтяницею, негайно припиніть прийом препарату. Якщо інші причини не виявлено, не поновлюйте лікування препаратом Розуста.

Раса

Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси приблизно вдвічі порівняно з європейцями. Для таких пацієнтів необхідна корекція дозування препарату Розуста (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»). Для пацієнтів азійської раси початкова доза Розусти повинна бути 5 мг. Підвищена концентрація розувастатину в плазмі була помічена у 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 у осіб які застосовували розувастатин супутньо із різними інгібіторами протеази у поєднанні із ритонавіром. Слід обміркувати як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою препарату Розуста у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози Розусти у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза Розусти не скоригована (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Непереносимість лактози

Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами 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 (стомлюваність, 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, за якого 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/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно із національними керівництвами.

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 спостерігалася зростання HbA_{1c} 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

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. Як повідомлялося, 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.

Безпека застосування розувастатину у період вагітності або годування груддю не вивчалася.

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку під час прийому Розусти повинні застосовувати відповідні засоби контрацепції.

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

Оскільки інший лікарський засіб цього класу потрапляє у грудне молоко людини та враховуючи, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази можуть спричинити серйозні небажані реакції у немовлят, жінкам, які потребують лікування препаратом Розуста, 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.

Досліджень з визначення впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводили. Однак з огляду на фармакодинамічні властивості малоімовірно, що Розуста впливатиме на таку здатність. При керуванні автотранспортом або іншими механізмами слід враховувати можливість виникнення запаморочення у період лікування.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої він повинен дотримуватися і протягом лікування. Дозу слід підбирати індивідуально залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, керуючись рекомендаціями поточних загальноприйнятих керівництв.

Препарат Розуста можна приймати у будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.

Лікування гіперхолестеринемії

Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально один раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і переведених на препарат з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. При виборі початкової дози слід враховувати рівні холестерину в кожного окремого пацієнта та ризик серцево-судинних порушень у майбутньому, а також ймовірність розвитку небажаних реакцій. За необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»). З огляду на те, що на фоні застосування препарату в дозі 40 мг небажані реакції виникають частіше, ніж при менших дозах (див. розділ «Побічні реакції»), остаточно титрувати дозу до 40 мг варто лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних порушень (зокрема у хворих із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти мети лікування при застосуванні дози 20 мг і які перебуватимуть під регулярним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»). На початку прийому препарату у дозі 40 мг рекомендований нагляд спеціалістів.

Запобігання порушенням з боку серцево-судинної системи

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

Пацієнти літнього віку

Рекомендована початкова доза для пацієнтів віком > 70 років становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Інша корекція дози з огляду на вік не потрібна.

Пацієнти із нирковою недостатністю

Пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна. Рекомендована початкова доза для пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв) становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок. Застосування препарату Розуста пацієнтам із тяжкими порушеннями ниркових функцій протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти із порушеннями функції печінки

У пацієнтів із порушеннями печінки, що оцінювалися у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не спостерігалось. Однак у осіб із порушеннями у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю системна експозиція зростала (див. розділ «Фармакокінетика»). У таких пацієнтів доцільною є оцінка функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування препарату пацієнтам, які набрали більше 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю, відсутній. Розуста протипоказана пацієнтам із активними захворюваннями печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Раса

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція препарату (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Рекомендована початкова доза для пацієнтів азійського походження становить 5 мг; доза 40 мг таким пацієнтам протипоказана.

Генетичний поліморфізм

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

Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії

Рекомендована початкова доза для пацієнтів із факторами ризику до розвитку міопатії становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»).

Доза 40 мг протипоказана деяким із таких пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування

Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (в тому числі рабдоміолізу) зростає при супутньому застосуванні Розусти із певними лікарськими засобами, що можуть підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі внаслідок взаємодії із цими транспортними білками (наприклад циклоспорином та певними інгібіторами протеази, в тому числі комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). По можливості, слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів та, у разі необхідності, тимчасово перервати терапію препаратом Розуста. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із Розустою уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкорегувати дозу препарату Розуста (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Застосування препарату дітям має проводити лише спеціаліст.

Застосовують дітям та підліткам віком від 10 до 17 років (хлопчики на стадії розвитку II та вище за Таннером та дівчата, в яких менструації почалися щонайменше рік тому).

Звичайна початкова добова доза для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5 мг на добу. Препарат зазвичай приймають перорально в дозах від 5 мг до 20 мг один раз на добу. Підвищувати дозу слід відповідно до індивідуальної відповіді дитини на лікування та переносимості препарату, дотримуючись рекомендацій щодо лікування дітей (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії розувастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом лікування. Безпека та ефективність лікарського засобу у дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджувалися.

Таблетки по 40 мг не застосовують дітям.

Діти віком до 10 років

Досвід лікування дітей віком до 10 років обмежений застосуванням препарату у невеликій кількості пацієнтів (віком від 8 до 10 років) із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. Таким чином, препарат Розуста не рекомендується застосовувати дітям віком до 10 років.

Передозування.

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

Побічні реакції.

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

У нижченаведеній таблиці представлений профіль небажаних реакцій на розувастатин за даними клінічних досліджень та великого досвіду післяреєстраційного застосування. Небажані реакції класифіковані за частотою та системно-органими класами (СОК).

За частотою небажані реакції розподілені таким чином: часті ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідкі ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідкі ($< 1/10\ 000$), невідомої частоти (неможливо оцінити за наявними даними).

З боку крові та лімфатичної системи: рідко - тромбоцитопенія.

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

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

З боку нервової системи: часто - головний біль, запаморочення; дуже рідко - полінейропатія, втрата пам'яті; частота невідома - периферична невропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні кошмари).

З боку шлунково-кишкового тракту: часто - запор, нудота, абдомінальний біль; рідко - панкреатит; частота невідома - діарея.

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

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

З боку кістково-м'язової системи: часто - міальгія; рідко - міопатія (в тому числі міозит) та рабдоміоліз; дуже рідко - артралгія; частота невідома - порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами,

імунноопосередкована некротизуюча міопатія.

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

Психічні розлади: частота невідома - депресія.

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

Загальні розлади та стан місця введення: часто - астенія; частота невідома - набряк.

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

З боку ендокринної системи: часто - цукровий діабет (частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л, індекс маси тіла > 30 кг/м², підвищення рівня тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі. Згідно з результатами дослідження JUPITER насамперед в пацієнтів, які вже мають високий ризик розвитку цукрового діабету).

Вплив на нирки

У пацієнтів, які застосовують Розусту, спостерігаються випадки протеїнурії, переважно каналцевого походження (визначеної за «тестом смужки»). Зміни вмісту білка у сечі від відсутності чи слідів до «+++» або більше зареєстровані у < 1 % пацієнтів, які приймали препарат у дозі 10 мг і 20 мг, та приблизно у 3 % пацієнтів при застосуванні дози 40 мг. Незначне збільшення частоти випадків підвищення кількості білка у сечі від відсутності або слідів до + спостерігалось при застосуванні дози 20 мг. У більшості випадків вираженість протеїнурії зменшувалась або зникла спонтанно при продовженні застосування препарату. На сьогодні не виявлено причинного зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

Гематурія спостерігається у пацієнтів, які застосовують Розусту, але її частота низька.

Вплив на кістково-м'язову систему

Зміни з боку кістково-м'язової системи, такі як міалгія, міопатія (в тому числі міозит), зрідка рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю чи без неї, спостерігаються при застосуванні будь-яких доз Розусти, 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 приймають розувастатин, спостерігається дозозалежне зростання рівнів креатинфосфокінази (КФК); у більшості випадків явище є слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КФК підвищені (> 5 разів від верхньої межі норми (ВМН)), лікування слід припинити.

Вплив на печінку

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, відзначалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. При застосуванні розувастатину також відмічалося підвищення рівнів НbА1с.

На фоні застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:

Розлад 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.

При застосуванні деяких статинів повідомлялося 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, тяжких порушень з боку нирок та печінки (переважно підвищений рівень трансаміназ) була більшою при застосуванні дози 40 мг.

Інші ефекти

У ході досліджень препарат не продемонстрував шкідливого впливу на очні лінзи.

У пацієнтів, які лікувалися розувастатином, не було виявлено порушень функцій кори надниркових залоз.

Діти віком від 10 до 17 років

Профіль безпеки Розусти у дітей та дорослих подібний, хоча у дітей після вправ чи значних фізичних навантажень частіше відзначають підвищення КФК > 10×ВМН та м'язові симптоми, що згодом минають без переривання лікування. Проте і для дітей, і для дорослих застереження при застосуванні Розусти однакові.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці в захищеному від світла місці.

Упаковка.

По 7 таблеток, вкритих плівкою оболонкою, у блістері; по 4 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа С.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

вул. Маршала Йозефа Пілсудського, 5, 95-200 Паб'яніце, Польща

Дата останнього перегляду. 03.06.2016