

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
19.11.2020 № 2595
Реєстраційне посвідчення
№ ДА/18449/01/01
№ ДА/18449/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РОЗУВАСТАТИН-ДАРНИЦЯ
(ROSUVASTATIN-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: rosuvastatin;

1 таблетка містить розувастатину 10 мг у вигляді розувастатину кальцію 10,40 мг або розувастатину 20 мг у вигляді розувастатину кальцію 20,80 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, кросповідон, повідон, магію стеарат, опадрай II 85F рожевий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин. Код АТХ С10А А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Розувастатин – це селективний та конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що визначає швидкість реакції та перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А у мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка: орган-мішень для зменшення рівня холестерину.

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

Лікарський засіб знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ) і підвищує рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він також зменшує рівень аліпопротеїну В (апоВ), ХС-не ЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень аліпопротеїну А-1(апоА-І), відповідні дані зазначені у Таблиці 1.

Лікарський засіб також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-не ЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення апоВ/апоА-І.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

ОРИГІНАЛ

Відповідь на дозу у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу Іа та Іб
(відкоригована середньовідсоткова зміна порівняно з вихідним рівнем)

Таблиця 1

Доза	N	ХС- ЛПНЩ	Загальний ХС	ХС- ЛПВЩ	ТГ	ХС- не ЛПВЩ	апоВ	апоА-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування лікарського засобу, 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект зазвичай досягається через 4 тижні та триває надалі.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Максимальна концентрація розувастатину у плазмі крові (C_{max}) досягається приблизно через 5 годин після перорального застосування. Абсолютна біодоступність становить приблизно 20 %.

Розподіл

Розувастатин значною мірою захоплюється печінкою, яка є основним місцем синтезу холестерину та кліренсу ХС-ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Близько 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми крові, переважно з альбуміном.

Метаболізм

Розувастатин зазнає незначного метаболізму (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із використанням гепатоцитів людини свідчать, що розувастатин є слабким субстратом для метаболізму на основі ферментів цитохрому Р450. Основним задіяним ізоферментом є СYP2C9, дещо меншу роль відіграють 2C19, 3A4 та 2D6. Основними визначеними метаболітами є N-десметилловий та лактоновий метаболіти. N-десметилловий метаболіт приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактоновий метаболіт вважається клінічно неактивним. На розувастатин припадає більше 90 % активності циркулюючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.

Виведення

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому стані з калом (разом всмоктана та невсмоктана діюча речовина), а решта виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться із сечею у незміненому вигляді. Період напіввиведення із плазми крові становить приблизно 19 годин і не збільшується при підвищенні дози. Середнє геометричне значення кліренсу лікарського засобу із плазми крові становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації – 21,7 %). Як і в разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, печінкове захоплення розувастатину відбувається з участю мембранного транспортера ОАТР-С, який відіграє важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно до дози. При багаторазовому щоденному застосуванні параметри фармакокінетики не змінюються.

Особливі групи пацієнтів

Вік та стать

Не спостерігалось клінічно значущого впливу віку або статі на фармакокінетику розувастатину у дорослих. Фармакокінетика розувастатину у дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була подібною до фармакокінетики у дорослих добровольців (див. розділ «Діти»).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



2

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Расова належність

Дослідження фармакокінетики виявили, що у пацієнтів монголоїдної раси (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців) медіанні значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) та C_{\max} приблизно вдвічі вищі, ніж у представників європеїдної раси; в індусів медіанні значення AUC та C_{\max} підвищені приблизно в 1,3 раза. Аналіз популяційної фармакокінетики не виявив клінічно значущої різниці між пацієнтами європеїдної та негроїдної рас.

Порушення функції нирок

У дослідженні за участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок змін плазових концентрацій розувастатину або N-десметил-метаболіту в осіб зі слабкою або помірною недостатністю відзначено не було. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) плазові концентрації розувастатину були у 3 рази вищі, а рівні N-десметил-метаболіту у 9 разів вищими, ніж у здорових добровольців. Рівноважні плазові концентрації розувастатину у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, були приблизно на 50 % вищими, ніж у здорових добровольців.

Пацієнти з печінковою недостатністю

У пацієнтів із різним ступенем печінкової недостатності з балом 7 та нижче за шкалою Чайлда-П'ю не виявлено збільшення періоду напіввиведення розувастатину. Однак у пацієнтів з оцінкою 8 і 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю було відзначено подовження періоду напіввиведення приблизно у 2 рази порівняно з аналогічним показником у пацієнтів із нижчими показниками за шкалою Чайлда-П'ю. Досвід застосування розувастатину пацієнтам із балом вище 9 за шкалою Чайлда-П'ю відсутній.

Генетичний поліморфізм

Розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, в тому числі розувастатину, відбувається з участю транспортних білків OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів із генетичним поліморфізмом SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину (AUC). В окремих випадках поліморфізму SLCO1B1 с.521CC та ABCG2 с.421AA експозиція розувастатину підвищена порівняно з генотипами SLCO1B1 с.521TT або ABCG2 с.421CC. Спеціальне генотипування у клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам із таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу лікарського засобу.

Діти

Фармакокінетичні параметри у дітей віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією повністю не визначені. Невелике дослідження фармакокінетики розувастатину (у формі таблеток) за участі 18 пацієнтів дитячого віку показало, що AUC лікарського засобу у дітей подібна до AUC у дорослих пацієнтів. Також результати свідчать, що значних відхилень пропорційно дозам не очікується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії

Дорослим та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (тип Па, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (тип Пб) 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 ліпідознижувальних засобів лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ) або у разі, коли таке лікування є неможливим.

Профілактика серцево-судинних порушень

Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким загрожує високий

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

ризик першого випадку серцево-судинного порушення, як доповнення до корекції інших факторів ризику.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до розувастатину або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу;
 - захворювання печінки в активній фазі, серед яких стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці, що у 3 рази перевищує верхню межу норми;
 - тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
 - міопатія;
 - одночасне застосування з циклоспорином;
 - період вагітності або годування груддю. Лікарський засіб протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції.
- Доза 40 мг протипоказана пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу. До факторів ризику можуть належати:
- 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 застосуванням інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;
 - зловживання алкоголем;
 - ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові;
 - приналежність пацієнтів до монголоїдної раси;
 - супутнє застосування фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив супутніх лікарських засобів на розувастатин

Інгібітори транспортних білків

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, у тому числі печінкового транспортера захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування лікарського засобу з препаратами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози», див. Таблицю 2).

Циклоспорин

У період супутнього застосування значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. Таблицю 2). Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам, які одночасно застосовують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»). Одночасне застосування не впливало на концентрацію циклоспорину у плазмі крові.

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, супутнє застосування інгібіторів протеази може значно підвищувати AUC 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 лікарського засобу та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

реєстраційного досьє

обміркування корекції дози лікарського засобу, зважаючи на очікуване зростання AUC розувастатину (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози», див. Таблицю 2).

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби

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

Згідно з даними спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати (≥ 1 г/добу) збільшують ризик міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід розпочинати терапію з дози 5 мг.

Езетиміб

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

Антацидні препарати

Одночасне застосування розувастатину із суспензією антацидного лікарського засобу, що містить гідроксид алюмінію або магнію, знижує концентрацію розувастатину у плазмі крові на 50 %. Цей ефект менш виражений у разі застосування антацидних засобів через 2 години після застосування розувастатину. Клінічну значущість цієї взаємодії не вивчали.

Еритроміцин

Одночасне застосування лікарського засобу 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 лікарський засіб не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому P450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Тому взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого P450, не очікується. Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину

У разі необхідності застосування розувастатину з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати AUC розувастатину, дозу лікарського засобу потрібно скоригувати. Якщо очікується, що AUC розувастатину зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування слід починати з дози 5 мг 1 раз на добу. Максимальну добову дозу розувастатину слід скоригувати таким чином, щоб очікувана AUC розувастатину не перевищувала AUC, що відзначається при прийомі дози 40 мг/добу без застосування препаратів, що взаємодіють із лікарським засобом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзилом доза розувастатину становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні з комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 раза).

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

Таблиця 2

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє з розувастатином	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Циклоспорин від 75 мг двічі на добу до	10 мг один раз на добу,	↑ 7,1 раза

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

200 мг двічі на добу, 6 місяців	10 днів	
Регорафеніб 160 мг один раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Велпатасвір 100 мг один раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Омбітасвір 25 мг/паритапревір 150 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу/дасабувір 400 мг двічі на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 раза
Гразопревір 200 мг/елбасвір 50 мг один раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 раза
Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг один раз на добу, 7 днів	5 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг, потім 75 мг через 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ 2 рази
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	Невідомо	↑ 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 у вигляді зміни в х разів, являють собою співвідношення між застосуванням розувастатину у комбінації та окремо. Дані, представлені у вигляді % зміни, являють собою % різницю відносно показників при застосуванні розувастатину окремо.

Збільшення позначене знаком ↑, відсутність змін ↔, зменшення ↓

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



6

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



** За даними досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину, в Таблиці 2 подано найбільш значуще співвідношення.

Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби

Антагоністи вітаміну К

Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування лікарського засобу 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 лікарського засобу або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках рекомендується належний моніторинг МНС.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування лікарського засобу та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення плазмових рівнів крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Даних щодо фармакокінетики лікарських засобів у пацієнтів, які одночасно застосовують розувастатин та ГЗТ, немає, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак комбінацію широко застосовували жінкам у межах клінічних досліджень і вона переносилася добре.

Інші лікарські засоби

Дигоксин

За даними досліджень із взаємодії, не очікується клінічно значущої взаємодії.

Фузидова кислота

Дослідження взаємодії розувастатину з фузидовою кислотою не проводили. Ризик міопатії, у т.ч. з рабдоміолізом, може бути збільшений внаслідок супутнього застосування системної фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний або фармакокінетичний, або і те, й інше) поки не з'ясований. Повідомляли про випадки рабдоміолізу (в тому числі з летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію. Якщо системне застосування фузидової кислоти необхідне, лікування розувастатином бажано припинити протягом усього терміну лікування фузидовою кислотою.

Діти

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

Особливості застосування.

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які лікувалися вищими дозами розувастатину, зокрема 40 мг, і у більшості випадків була тимчасовою або переривчастою. Протеїнурія не була передвісником гострої або хвороби нирок, що прогресує (див. розділ «Побічні реакції»).

Небажані явища з боку нирок прослідковувалися частіше при застосуванні дози 40 мг. Пацієнтам, які приймають лікарський засіб у дозі 40 мг, слід регулярно перевіряти функцію нирок.

Вплив на скелетну мускулатуру

Порушення з боку кістково-м'язової системи, наприклад: міалгія, міопатія, зрідка – рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які приймали розувастатин у будь-яких дозах, особливо більше 20 мг. Дуже рідко випадки рабдоміолізу відзначали при застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Оскільки є можливість фармакодинамічної взаємодії, таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, повідомлення про випадки рабдоміолізу, пов'язаного із застосуванням розувастатину, траплялися частіше при застосуванні дози 40 мг.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



7

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



Визначення рівня креатинфосфокінази (КФК)

Рівень КФК не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або при наявності можливих альтернативних причин підвищення КФК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо початковий рівень КФК значно підвищений (> 5 разів від верхньої межі норми), протягом 5–7 днів необхідно зробити додатковий підтверджувальний аналіз. Якщо результат повторного аналізу підтверджує початковий рівень > 5 разів від верхньої межі норми, починати лікування не слід.

Перед початком лікування

Розувастатин, як і решту інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам із факторами, що спричиняють розвиток міопатії/рабдоміолізу.

До таких факторів належать:

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

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

У період лікування

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти свого лікаря про м'язовий біль, слабкість або судомні невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або гарячкою. У цих пацієнтів слід виміряти рівень КФК. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо рівень КФК значно підвищений (> 5 разів від верхньої межі норми) або якщо симптоми з боку м'язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівень КФК ≤ 5 від верхньої межі норми). У разі зникнення симптомів та нормалізації рівня КФК можна поновити терапію розувастатином або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярний контроль рівня КФК у пацієнтів без вказаних симптомів непотрібний. Дуже рідко повідомляли 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 КФК у сироватці крові, що зберігається навіть після відміни застосування статинів.

У клінічних дослідженнях не було отримано доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру у невеликій кількості пацієнтів, які приймали розувастатин та супутні препарати. Однак підвищення частоти міозиту та міопатії відзначалося у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фіброевої кислоти, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Тому застосовувати розувастатин у комбінації з гемфіброзилом не рекомендується. Сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні розувастатину з фібратами або ніацином потрібно порівняти з

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



потенційними ризиками при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування фібратів та розувастатину в дозі 40 мг протипоказано.

Не слід застосовувати розувастатин одночасно з системними лікарськими засобами фузидової кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Пацієнтам, у яких застосування системної фузидової кислоти вважається життєво необхідним, лікування статинами слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Повідомляли про випадки рабдоміолізу (в тому числі з летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію. Пацієнтам слід порадити негайно звернутися по медичну допомогу, якщо вони відчувають будь-які симптоми м'язової слабкості, болю або хворобливої чутливості. Терапію статинами можна повторно поновити через сім днів після останньої дози фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли необхідна пролонгована системна фузидова кислота, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, необхідність одночасного застосування розувастатину та фузидової кислоти слід розглядати тільки в кожному конкретному випадку і під ретельним медичним наглядом.

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

Вплив на печінку

Які і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, розувастатин 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 лікування. Застосування препарату слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більше ніж утричі перевищує верхню межу норми. Частота повідомлень про серйозні явища з боку печінки (переважно про підвищення рівня трансаміназ печінки) більша при застосуванні дози 40 мг.

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

Зрідка повідомляли про летальні або нелетальні випадки печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали статини, в тому числі розувастатин. Якщо на тлі лікування розувастатином розвивається серйозне ураження печінки з клінічною симптоматикою та/або гіпербілірубінемією чи жовтяницею, слід негайно припинити застосування розувастатину. Якщо інші причини не виявлено, не слід поновлювати лікування розувастатином.

Расова належність

Відомо, що у ході досліджень фармакокінетики спостерігалася зростання AUC у пацієнтів монголоїдної раси приблизно вдвічі порівняно з представниками європеїдної раси. Для таких пацієнтів необхідна корекція дози розувастатину (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

Інгібітори протеази

Підвищена системна експозиція до розувастатину спостерігалася в осіб, які застосовували розувастатин разом з різними інгібіторами протеази, у поєднанні із ритонавіром. Слід зважити як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою розувастатину у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози препарату у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування розувастатину з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза лікарського засобу не скоригована (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Спосіб застосування та дози»).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Інтерстиціальне захворювання легень

Під час застосування деяких статинів, особливо при тривалому лікуванні, повідомляли 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 дані свідчать, що статини підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів, яким загрожує високий ризик розвитку діабету в майбутньому, можуть спричиняти гіперглікемію такого рівня, при якому необхідне належне лікування діабету. Цю загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, тому вона не повинна бути підставою для припинення терапії статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6–6,9 ммоль/л, індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити клінічний та біохімічний контроль.

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.

Діти

Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ) та вторинних характеристик статевого дозрівання за Таннером у дітей віком від 10 до 17 років, які приймали розувастатин, обмежена періодом тривалістю 1 рік. За вказаний період жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було. Досвід клінічних досліджень застосування препарату дітям та підліткам обмежений, довготривалі ефекти застосування розувастатину (>1 року) на статеве дозрівання невідомі.

У дітей та підлітків, які приймали розувастатин, підвищення рівня КФК > 10 разів вище верхньої межі норми та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше порівняно з такими у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»).

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Розувастатин-Дарниця містить лактозу моногідрат, тому якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб. Його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Жінкам репродуктивного віку необхідно застосовувати належні засоби контрацепції.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину відіграють істотну роль у розвитку плода, потенційний ризик від пригнічення ГМГ-КоА-редуктази перевищує користь від застосування лікарського засобу у період вагітності. Дані досліджень на тваринах щодо токсичного впливу на репродуктивну функцію обмежені. Якщо пацієнтка завагітніє в період застосування цього лікарського засобу, лікування слід негайно припинити.

Оскільки інший лікарський засіб цього класу проникає у грудне молоко людини, та враховуючи, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази можуть спричиняти серйозні небажані реакції у немовлят, жінкам, які потребують лікування розувастатином, слід рекомендувати утримуватися від годування груддю.

Розувастатин проникає у молоко щурів. Даних щодо проникнення лікарського засобу у грудне молоко у людини немає (див. розділ «Протипоказання»).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



10

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



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

Дослідження впливу розувастатину на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводили. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості препарату, малоімовірно, що розувастатин впливатиме на таку здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення у період лікування розувастатином.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої необхідно дотримуватися і протягом лікування. Дозу слід підбирати індивідуально залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, беручи до уваги поточні рекомендації.

Лікарський засіб можна приймати у будь-який час дня, незалежно від вживання їжі.

Лікування гіперхолестеринемії

Рекомендована початкова доза становить 5мг* або 10 мг перорально 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і переведених на прийом розувастатину з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. При виборі початкової дози слід враховувати рівень холестерину в кожного окремого пацієнта та ризик серцево-судинних порушень у майбутньому, а також імовірність розвитку небажаних реакцій. У разі необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»). Враховуючи те, що на тлі застосування лікарського засобу 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 пацієнтів 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 лікарського засобу у дозі 40 мг рекомендований нагляд спеціалістів.

Профілактика порушень з боку серцево-судинної системи

У дослідженні для зниження ризику порушень з боку серцево-судинної системи розувастатин застосовували у дозі 20 мг на добу.

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 з 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 розувастатину 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 функції печінки, що оцінювалися у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не спостерігалось. Однак в 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. Розувастатин протипоказаний пацієнтам з активними захворюваннями печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



11

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



Расова належність

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція препарату (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг*. Застосування дози 40 мг таким пацієнтам протипоказане.

Генетичний поліморфізм

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

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 пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування

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

*Застосовувати лікарський засіб у відповідному дозуванні.

Діти.

Призначення лікарського засобу дітям повинен проводити лише спеціаліст.

Застосовувати 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. Лікарський засіб слід приймати перорально в дозах від 5 мг* до 20 мг 1 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 повинні дотримуватися і протягом лікування. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу у дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджувалися. Дозування 40 мг застосовувати дітям.

Діти віком до 10 років

Досвід лікування дітей віком до 10 років обмежений. Лікарський засіб не рекомендується застосовувати дітям віком до 10 років.

Передозування.

Специфічного лікування передозування немає. Лікування симптоматичне, рекомендована підтримуюча терапія. Потрібно контролювати функції печінки та рівень КФК. Ефективність гемодіалізу малоімовірна.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



12

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Побічні реакції.

Небажані явища, що відзначаються при застосуванні лікарського засобу, зазвичай легкі та тимчасові. Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота небажаних реакцій залежить від дози.

Усі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), рідкісні ($< 1/10\ 000$), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними).

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:

частота невідома: кашель, задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту:

часто: запор, нудота, абдомінальний біль;

рідко: панкреатит;

частота невідома: діарея.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів:

рідко: підвищення рівня печінкових трансаміназ;

рідкісні: жовтяниця, гепатит.

З боку нирок та сечовидільної системи:

рідкісні: гематурія.

З боку ендокринної системи:

часто: цукровий діабет (частота залежить від наявності факторів ризику: рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м², підвищені рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

З боку нервової системи:

часто: головний біль, запаморочення;

рідкісні: поліневропатія, втрата пам'яті;

частота невідома: периферична невропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні жахіття).

З боку психіки:

частота невідома: депресія.

З боку крові та лімфатичної системи:

рідко: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи:

рідко: реакції гіперчутливості, в тому числі ангіоневротичний набряк.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

нечасто: свербіж, висипання, кропив'янка;

частота невідома: синдром Стівенса-Джонсона.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:

часто: міалгія;

рідко: міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз, вовчакоподібний синдром, розрив м'язів;

рідкісні: артралгія;

частота невідома: порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами, імуноопосередкована некротизуюча міопатія.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз:

рідкісні: гінекомастія.

Загальні розлади:

часто: астенія;

частота невідома: набряк.

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу тест-смужками та переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували розувастатин. Зміни вмісту білка у сечі від нуля або слідів до значення ++ або більше спостерігалися у < 1 % пацієнтів

у деяких часових точках у процесі застосування лікарського засобу в дозах 10 мг та 20 мг і приблизно у 3 % – при дозі 40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту від нуля або слідів до значення + спостерігалось при дозі 20 мг. У більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень на даний час не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

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

Вплив на скелетну мускулатуру

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

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозозалежне зростання рівня КФК; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівень КФК підвищений (> 5 разів від верхньої межі норми), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив на печінку

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, відзначалось дозозалежне підвищення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. При застосуванні розувастатину також відзначалось підвищення рівня HbA1c.

На тлі 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.

Діти

Підвищення рівня КФК > 10 разів вище верхньої межі норми та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше у дітей та підлітків порівняно з дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей та підлітків був подібним до такого у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 або по 9 контурних чарункових упаковок в пачці.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Категорія відпуску.
За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Дата останнього перегляду.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Копія узгоджено
21.09.2020
Басистинська Н.
