

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

РОЗУВАСТАТИН-ДАРНИЦЯ (ROSUVASTATIN- DARNYTSIA)

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ДОЗУВАННЯ, ЛІКАРСЬКА ФОРМА.

РОЗУВАСТАТИН-ДАРНИЦЯ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг та по 20 мг.

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД:

діюча речовина: розувастатин;

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

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

4 КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ.

4.1. Терапевтичні показання.

Лікування гіперхолестеринемії

Дорослим та дітям віком від 6 років із первинною гіперхолестеринемією (тип Іа, в тому числі з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (тип 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 ліпідознижувальних засобів лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ) або у разі, коли таке лікування є недоречним.

Профілактика серцево-судинних порушень

Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення, як доповнення до корекції інших факторів ризику.

4.2. Дози та спосіб застосування.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої необхідно дотримуватися і протягом лікування. Дозу потрібно 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 5 мг* або 10 мг перорально 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і для переведених на прийом розувастатину з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. При виборі початкової

доза 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 в 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 нирок протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Фармакокінетика» та «Протипоказання»).

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»).

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, із циклоспорином та певними інгібіторами протеази, в тому числі з

комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром, див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»). 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.

4.3. Діти.

Діти.

Призначення лікарського засобу дітям повинен проводити лише спеціаліст.

Застосовувати дітям та підліткам віком від 6 до 17 років (хлопчики на стадії розвитку II та вище за Таннером та дівчата, в яких менструації почалися щонайменше рік тому).

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

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 потрібно призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти повинні дотримуватися і протягом лікування. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу в дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджувалися.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Рекомендована максимальна доза для дітей віком від 6 до 17 років із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 20 мг 1 раз на добу.

Рекомендована початкова доза становить від 5 мг* до 10 мг 1 раз на добу залежно від віку, маси тіла та попереднього застосування статинів. Підвищувати до максимальної дози 20 мг 1 раз на добу 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.

Досвід лікування цієї популяції у дозах більше 20 мг обмежений.

Таблетки по 40 мг не застосовують дітям.

Діти віком до 6 років

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям віком до 6 років не вивчалися. Таким чином, розувастатин не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років.

4.4. 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 крові, що у 3 рази перевищує верхню межу норми;
- тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- міопатія;
- одночасне застосування з комбінацією софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- 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 належать:

- порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої 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» та «Особливості застосування»).

4.5. Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні.

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно канальцевого 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 хвороби нирок 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 у дозі 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.

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 початковий рівень КФК значно підвищений (> 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 вказаних пацієнтів слід виміряти рівень КФК. Застосування лікарського засобу потрібно 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 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 КФК у сироватці крові, що зберігається навіть після відміни застосування статинів.

У клінічних дослідженнях не було отримано доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру у невеликої 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 гемфіброзилем, 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 гемфіброзилем не рекомендується. Сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні розувастатину з фібратами або ніацином потрібно порівняти з потенційними ризиками при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування фібратів та розувастатину в дозі 40 мг протипоказано.

Не слід застосовувати розувастатин одночасно із 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 7 днів після прийому 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 потрібно 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, артеріальна гіпотензія, велике хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади або неконтрольовані судомні).

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосуванні розувастатину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона (ССД) та реакцію на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які могли бути небезпечними для життя або летальними (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікарського засобу потрібно поінформувати пацієнтів про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій і здійснювати ретельний нагляд за станом пацієнтів під час лікування. Якщо виникають ознаки й симптоми, що вказують на цю реакцію, потрібно негайно припинити застосування розувастатину та розглянути альтернативне лікування.

Якщо у пацієнта розвинулася серйозна реакція, така як ССД або DRESS, у зв'язку із застосуванням розувастатину, такому пацієнту лікування розувастатином відновлювати не можна.

Вплив на печінку

Як 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 процесі досліджень фармакокінетики спостерігалось 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»). Рекомендована початкова доза для пацієнтів монголоїдної раси становить 5 мг; доза 40 мг таким пацієнтам протипоказана.

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 на користь від зниження рівня ліпідів за допомогою розувастатину у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і на 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» та «Спосіб застосування та дози»).

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 спричинити

гіперглікемію такого рівня, при якому необхідне належне лікування діабету. Вказану 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.

Міастенія гравіс/очна міастенія

У поодиноких випадках повідомлялося, що статини індукують «*de novo*» або загострюють вже існуючу міастенію гравіс або очну міастенію (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів слід припинити прийом лікарського засобу Розувастатин-Дарниця. Повідомлялося про рецидиви при повторному застосуванні того самого або іншого статину.

Діти

Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ та вторинних характеристик статевого дозрівання за Таннером у дітей віком від 6 до 17 років, які приймали розувастатин, обмежена періодом тривалістю 2 роки. 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, довготривалий ефект застосування розувастатину (>1 року) на статеве дозрівання невідомий.

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

Лікарський засіб 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.

4.6. 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» та «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 у 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування лікарського засобу та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози лікарського засобу, зважаючи на очікуване зростання AUC розувастатину (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування» та «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 пацієнтам із 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.

Тикагрелор

Тикагрелор може впливати на ниркову екскрецію розувастатину, збільшуючи ризик його накопичення. Хоча точний механізм невідомий, у деяких випадках одночасне застосування тикагрелору та розувастатину призводило до зниження функції нирок, підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) та рабдоміолізу.

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 потрібно скоригувати таким чином, щоб очікувана AUC розувастатину не перевищувала AUC, що спостерігається 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 рази), при застосуванні з комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 рази). Якщо лікарський засіб збільшує AUC розувастатину менш ніж у 2 рази, початкову дозу зменшувати не потрібно, але слід дотримуватися обережності при збільшенні дози лікарського засобу до понад 20 мг.

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

Таблиця 2

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє з розувастатином	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (400 мг–100 мг–100 мг) + воксилапревір (100 мг) 1 раз на добу протягом 15 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 7,4 раза
Циклоспорин від 75 мг 2 рази на добу до 200 мг 2 рази на добу, 6 місяців	10 мг 1 раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 раза
Даролутамід 600 мг 2 рази на добу, 5 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 5,2 раза
Регорафеніб 160 мг 1 раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Атазанавір 300 мг / ритонавір 100 мг 1 раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Велпатасвір 100 мг 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Омбітасвір 25 мг / паритапревір 150 мг / ритонавір 100 мг 1 раз на добу / дасабувір 400 мг 2 рази на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 раза
Терифлуномід	Дані відсутні	↑ 2,5 раза
Гразопревір 200 мг / елбасвір 50 мг 1 раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 раза
Глекапревір 400 мг / пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу, 7 днів	5 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 раза
Лопінавір 400 мг / ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 17 днів	20 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Капматиніб 400 мг 2 рази на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг, потім 75 мг через 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ 2 рази
Фостаматиніб 100 мг 2 рази на добу	20 мг, одноразова доза	↑ 2,0 рази
Збільшення AUC розувастатину менше ніж у 2 рази		
Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Фебуксостат 120 мг 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Елтромбопак 75 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раза
Дарунавір 600 мг / ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раза
Типранавір 500 мг / ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 рази на добу	Дані відсутні	↑ 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза **
Езетиміб 10 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу,	↑ 1,2 раза **

	14 днів	
<u>Зниження AUC розувастатину</u>		
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ 20 %
Байкалін 50 мг 3 рази на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ 47 %

* Дані, представлені 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 – ↓

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

Лікарські засоби / комбінації, які не мали клінічно значущого впливу на співвідношення AUC розувастатину при одночасному застосуванні: алеглітазар 0,3 мг 7 днів; фенофібрат 67 мг 7 днів 3 рази на добу; флуконазол 200 мг 11 днів 1 раз на добу; фозампренавір 700 мг / ритонавір 100 мг 8 днів 2 рази на добу; кетоконазол 200 мг 7 днів 2 рази на добу; рифампін 450 мг 7 днів 1 раз на добу; силімарин 140 мг 5 днів 3 рази на добу.

Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби

Антагоністи вітаміну К

Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування лікарського засобу Розувастатин-Дарниця 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) дотепер не з'ясований. Повідомляли про випадки рабдоміолізу (в тому числі з летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували вказану 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.

4.7. Застосування під час вагітності та 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.

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

4.8. Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

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

4.9. Побічні реакції.

Побічні реакції, що відзначаються при застосуванні лікарського засобу, зазвичай легкі та тимчасові. Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота побічних 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 органів зору:

частота невідома: очна міастенія.

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, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

З боку нервової системи:

часто: головний біль, запаморочення;

рідкісні: полінейропатія, втрата пам'яті;

частота невідома: периферична нейропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні жахи), міастенія гравіс.

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, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

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 + спостерігалася при дозі 20 мг. У більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних досліджень та досвіду застосування розувастатину 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, спостерігалася 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, спостерігалася дозозалежне підвищення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. При застосуванні розувастатину також відзначалося підвищення рівня HbA1c.

На тлі застосування деяких статинів спостерігалися такі побічні реакції:

– 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 мають важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

4.10. Передозування.

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

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. КОД АТХ. Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин. Код АТХ С10А А07.

5.1. Фармакодинамічні властивості.

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: організм-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.

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-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 застосування лікарського засобу, 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект зазвичай досягається через 4 тижні та триває надалі.

5.2. Фармакокінетичні властивості.

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 P450. Основним задіяним ізоферментом є CYP2C9, дещо меншу роль відіграють 2C19, 3A4 та 2D6. Основними визначеними метаболітами є N-десметилловий та лактоновий метаболіти. N-десметил-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 OATP-C, 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»).

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 рази. 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 плазмових 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) плазмові концентрації розувастатину були у 3 рази вищі, а рівні N-десметил-метаболіту у 9 разів вищими, ніж у здорових добровольців. Рівноважні плазмові 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 c.521CC та ABCG2 c.421AA експозиція розувастатину підвищена порівняно з генотипами SLCO1B1 c.521TT або ABCG2 c.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 6 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією повністю не визначені.

У дослідженнях фармакокінетики розувастатину (у формі таблеток) за участі 214 пацієнтів дитячого віку показано, що AUC лікарського засобу у дітей подібна до AUC у дорослих пацієнтів. Також результати свідчать, що значних відхилень пропорційно дозам не очікується. Концентрація розувастатину була передбачуваною відповідно до дози та тривалості прийому протягом більш ніж 2 роки спостережень.

5.3. Доклінічні дані з безпеки.

У дослідженнях на лабораторних тваринах (білі миші і щури) встановлено, що лікарський засіб належить до малотоксичних речовин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ.

6.1. Допоміжні речовини.

Лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, кросповідон, повідон, магнію стеарат, опадрай II 85F рожевий.

6.2. Основні випадки несумісності.

Невідомі.

6.3. Термін придатності.

3 роки.

6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

6.5. Тип та вміст первинної упаковки.

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

6.6. Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу (у разі необхідності).

Невикористаний лікарський засіб та/або відходи використаного лікарського засобу слід утилізувати відповідно до місцевих вимог і правил утилізації та знищення лікарських засобів.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ВИРОБНИК ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

8. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ. UA/18441/01/01, UA/18441/01/02.

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ. 11.11.2020.

10. ДАТА ОСТАННЬОГО ПЕРЕГЛЯДУ.