

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

РОЗУЛІП□ (ROSULIP □)

Склад:

діюча речовина: розувастатин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5,34 мг, 10,68 мг, 21,36 мг або 42,72 мг розувастатину цинку (що відповідає 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг розувастатину відповідно);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, повідон, кросповідон, магнію стеарат, спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А07.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі.

Лікування гіперхолестеринемії

Первинна гіперхолестеринемія (тип Іа, за винятком сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії), або змішана дисліпідемія (тип Ів), як доповнення до дієти, коли ефективність дієти або інших немедикаментозних засобів (таких як фізичні вправи, зменшення маси тіла) є недостатньою.

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

Профілактика серцево-судинних порушень

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

Лікування атеросклерозу

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

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

Лікування первинної гіперхолестеринемії (тип Іа) або змішаної дисліпідемії (тип Ів) внаслідок гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії як доповнення до дієти, коли ефективність дієти або інших немедикаментозних методів (таких як фізичні вправи, зменшення маси тіла) є недостатньою.

Противоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- захворювання печінки у гострій фазі або при стійкому підвищенні рівнів трансаміназ невідомого генезу, що втричі перевищують норму;
- тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- міопатія;
- одночасне застосування циклоспорину;
- вагітність, період годування груддю;
- дитячий вік;
- застосування жінкам репродуктивного віку, які не застосовують ефективних методів контрацепції.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам, які мають підвищений ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу. Такими факторами є:

- ниркова недостатність середнього ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність спадкових захворювань м'язів в індивідуальному або сімейному анамнезі;
- міотоксичність, спричинена іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами в анамнезі;
- зловживання алкоголем;
- стани, які можуть призвести до підвищення концентрації розувастатину у плазмі;
- належність до монголоїдної раси;
- одночасне застосування фібратів.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої слід дотримуватись і протягом лікування. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, дотримуючись діючих узгоджених рекомендацій.

Розуліп[®] можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.

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

Лікування гіперхолестеринемії

Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і для пацієнтів, які до цього застосовували інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Підбираючи початкову дозу, слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнтів та майбутній серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій (див. далі). За необхідності через 4 тижні дозу можна збільшити. Оскільки у разі застосування дози 40 мг побічні реакції виникають частіше, ніж за менших доз, титрувати дозу до максимального рівня 40 мг слід лише для пацієнтів із тяжкою гіперхолестеринемією та високим серцево-судинним ризиком (зокрема в осіб із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти бажаного результату за дози 20 мг і які повинні перебувати під регулярним наглядом. На початку застосування дози 40 мг рекомендовано спостереження спеціаліста.

Профілактика серцево-судинних порушень

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

Застосування пацієнтам літнього віку

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

Застосування дітям

Звичайна доза препарату для дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5-20 мг один раз на добу перорально. Для досягнення терапевтичного ефекту дозу необхідно належним чином титрувати. Безпека та ефективність доз, що перевищують 20 мг, у цій популяції не вивчалися.

Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок

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

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

Дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки

Не спостерігалось зростання системної експозиції розувастатину у пацієнтів з показником 7 балів за шкалою Чайлд-П'ю. Проте посилення системної експозиції було відзначено у пацієнтів, стан яких оцінювався у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю. Таким пацієнтам слід проводити оцінку функції нирок. Досвід застосування препарату пацієнтам з показником 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю відсутній. Розуліп[®] протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки спостерігалось підвищення експозиції розувастатину, тому їм застосовувати Розуліп[®] у дозі вище 10 мг слід з обережністю.

Раса

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалась підвищена системна експозиція препарату. Рекомендована початкова доза для пацієнтів азійського походження становить 5 мг. Застосування дози 40 мг таким пацієнтам протипоказане. Максимальна добова доза становить 20 мг.

Дозування для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії.

Рекомендована початкова доза для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії становить 5 мг.

Доза 40 мг протипоказана деяким з таких пацієнтів.

Максимальна добова доза становить 20 мг.

Генетичний поліморфізм

Генотипи SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC та ABCG2 (BCRP) с.421AA, порівняно з генотипами SLCO1B1 с.521TT та ABCG2 с.421CC асоційовані з підвищенням експозиції (AUC) розувастатину. Для пацієнтів з генотипами с.521CC або с.421AA максимальна рекомендована добова доза розувастатину становить 20 мг.

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

Побічні реакції.

Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Розуліпу®, зазвичай слабкі та транзиторні.

Порушення з боку імунної системи: реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк.

Порушення з боку ендокринної системи: цукровий діабет.

Порушення з боку нервової системи: головний біль, запаморочення.

Порушення з боку ШКТ: запор, нудота, біль у животі, панкреатит.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, висип та кропив'янка.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини та кісток: міалгія; міопатія (в тому числі міозит) та рабдоміоліз.

Загальний стан: астенія.

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота небажаних реакцій залежить від дози.

Вплив на нирки

У пацієнтів, які застосовували Розуліп®, спостерігались випадки протеїнурії, переважно каналцевого походження (визначеної за допомогою тест-смужки). Зміни вмісту білка у сечі від відсутності чи слідів до ++ або більше зареєстровані через деякий час у <1% пацієнтів, які приймали препарат у дозі 10 мг та 20 мг, та приблизно у 3 % пацієнтів при застосуванні дози 40 мг. Незначне збільшення частоти випадків підвищення білка у сечі від відсутності або слідів до + спостерігалось при застосуванні дози 20 мг. У більшості випадків вираженість протеїнурії зменшувалась або зникала спонтанно при продовженні застосування препарату. З огляду на дані клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень, на сьогодні не виявлено причинного зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

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

Вплив на скелетну мускулатуру

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

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

Вплив на печінку

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

Вплив на лабораторні показники

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинкінази. При застосуванні розувастатину також відмічалось підвищення рівнів HbA1c. У невеликої кількості пацієнтів, які застосовували Розуліп® та інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, спостерігались патологічні зміни при аналізі сечі (тест-смужка свідчила про протеїнурію). Виявлений білок був, як правило, каналцевого походження. У більшості випадків протеїнурія стає менш вираженою або зникає спонтанно при продовженні терапії та не свідчить про гостре чи прогресуюче захворювання нирок.

Інші ефекти

У ході довготривалих контрольованих клінічних досліджень Розуліп® не продемонстрував шкідливого впливу на стан пацієнта, який користується контактними лінзами.

У пацієнтів, які приймали Розуліп®, не було виявлено порушень функцій кори надниркових залоз.

Постмаркетинговий досвід застосування

Окрім вищезазначеного, у постмаркетинговому періоді застосування Розуліпу® були зареєстровані зазначені нижче явища.

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

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

Порушення з боку ШКТ: діарея.

Порушення з боку гепатобіліарної системи: жовтяниця, гепатит; підвищення активності печінкових трансаміназ.

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

Порушення з боку кістково-м'язової системи: імуноопосередкована некротизуюча міопатія, артралгія.

Порушення з боку нирок: гематурія.

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

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

Порушення з боку крові: тромбоцитопенія.

При застосуванні деяких статинів повідомлялось про такі небажані явища:

– депресія;

– порушення сну, в тому числі безсоння та нічні кошмари;

– розлади статевої функції;

– окремі випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо у разі тривалої терапії;

– захворювання сухожилів, інколи ускладнені їх розривом.

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

Діти віком від 10 до 17 років

Профіль безпеки Розуліпу® для дітей та дорослих подібний. Проте і для дітей, і для дорослих застереження при застосуванні Розуліпу® однакові.

Передозування.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування Розуліпу® під час вагітності і годування груддю не вивчалась.

Розуліп® протипоказаний у період вагітності та годування груддю.

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

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

Діти.

Не рекомендовано застосування Розуліпу® дітям віком до 10 років.

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

Особливості застосування.

Вплив на нирки

У пацієнтів, які застосовували Розуліп® у високих дозах, особливо 40 мг, відзначалися випадки протеїнурії (визначеної за допомогою тест-смужки), переважно канальцевої за походженням та у більшості випадків тимчасової. Протеїнурія не свідчила про гостре або прогресуюче захворювання нирок. Небажані явища з боку нирок у постмаркетинговий період відзначали частіше при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають препарат у дозі 40 мг, функцію нирок слід перевіряти регулярно.

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та рідко – рабдоміоліз спостерігалися у пацієнтів при застосуванні усіх доз препарату Розуліп®, а особливо при дозах більше 20 мг. При застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази дуже рідко повідомлялося про випадки розвитку рабдоміолізу. Не можна виключати можливості фармакодинамічної взаємодії, а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, випадки рабдоміолізу, пов'язані із застосуванням Розуліпу®, у постмаркетинговий період спостерігалися частіше при застосуванні дози 40 мг. Є повідомлення про рідкісні випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії, що клінічно проявляється стійкою проксимальною м'язовою слабкістю і підвищенням рівня сироваткової креатинкінази, під час лікування або після припинення лікування статинами, включаючи розувастатин. У такому разі можуть бути необхідними додаткові нейром'язові і серологічні дослідження, лікування імуносупресивними препаратами.

Визначення рівня креатинфосфокінази

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

Перед лікуванням

Розуліп®, як і решту інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать:

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;
- зловживання алкоголем;
- вік >70 років;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату у плазмі;
- одночасне застосування фібратів.

Для таких пацієнтів потрібно порівняти ризик та користь при застосуванні препарату; також рекомендований клінічний моніторинг. Не слід починати лікування у разі значно підвищених початкових рівнів КФК (>5 від ВМН).

У період лікування

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про нез'ясований м'язовий біль, м'язову

слабкість або судоми, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або підвищенням температури. У таких пацієнтів слід визначити рівні КФК. Необхідно припинити лікування, якщо рівні КФК значно підвищені (>5 від ВМН) або якщо м'язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівні КФК \leq 5 від ВМН). Якщо симптоми минають та рівень КФК повертається до норми, Розуліп® або альтернативний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази можна спробувати застосувати знову, але у мінімальних дозах та під ретельним наглядом. Регулярний контроль рівня КФК у пацієнтів без вищевказаних симптомів не потрібний.

Однак підвищена частота випадків міозиту та міопатії спостерігалась у пацієнтів, які застосовують інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі гемфіброзілом, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими засобами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні із деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, тому Розуліп® не рекомендовано застосовувати у комбінації із гемфіброзілом. Сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні Розуліпу® із фібратами або ніацином потрібно порівняти із потенційними ризиками при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування Розуліпу® в дозі 40 мг та фібратів протипоказано. Розуліп® слід з обережністю застосовувати пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії, таких як ниркова недостатність, літній вік, гіпотиреоз, або у ситуаціях, коли може збільшитися концентрація препарату в плазмі.

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

Вплив на печінку

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

Функцію печінки рекомендовано перевірити перед початком застосування препарату та через 3 місяці лікування. Якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більше ніж утричі перевищує верхню межу норми, застосування Розуліпу® слід припинити. Про серйозні порушення функції печінки (переважно підвищення рівня печінкових трансаміназ) у постмаркетинговий період повідомлялось частіше при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, спричиненою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, спершу слід провести лікування основного захворювання, а потім починати застосування Розуліпу®.

Раса

У ході досліджень фармакокінетики спостерігалось зростання системної експозиції у пацієнтів монголоїдної раси порівняно з представниками європейської раси.

Інгібітори протеази

Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендоване.

Непереносимість лактази

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

Інтерстиціальне захворювання легень

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

Цукровий діабет

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, при застосуванні розувастатину спостерігалось зростання HbA_{1c} та рівня глюкози у сироватці крові. В деяких випадках ці показники можуть перевищувати граничне значення для діагностики цукрового діабету, насамперед у пацієнтів з високим ризиком розвитку діабету.

Діти віком від 10 до 17 років

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

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

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

Однак, враховуючи його фармакодинамічні властивості, малоімовірно, що Розуліп® може впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Однак слід мати на увазі, що під час терапії може виникнути запаморочення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Однотимчасний прийом Розуліпу® з лікарськими засобами – інгібіторами цих транспортних білків – може спричинити підвищення концентрації розувастатину в плазмі та збільшення ризику міопатії (див. таблицю). Дія на експозицію розувастатину (AUC; в порядку зниження) лікарських засобів, що вводяться одночасно

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

Коли необхідно застосовувати Розуліп® разом з іншими лікарськими засобами, що підвищують експозицію розувастатину, дози Розуліпу® слід коригувати. Слід починати з дози 5 мг один раз на добу, якщо очікується зростання експозиції (AUC) приблизно в 2 рази або більше. Максимальну добову дозу Розуліпу® потрібно скоригувати таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала концентрацію, що відмічається тоді, коли прийом добової дози 40 мг Розуліпу® відбувається за відсутності

взаємодії з лікарськими засобами. Наприклад, доза 5 мг Розуліпу® при одночасному застосуванні з циклоспорином (збільшення експозиції в 7,1 раза), доза 10 мг Розуліпу® при одночасному застосуванні з комбінацією ритонавір/атаназавір (збільшення в 3,1 раза), та доза 20 мг Розуліпу® при одночасному застосуванні з гемфіброзілом (збільшення в 1,9 раза).

Антациди

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

Фенофібрати, похідні фіброевої кислоти

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

Циклоспорин

Одночасне застосування Розуліпу® і циклоспорину не впливає на плазмові концентрації циклоспорину.

Антагоністи вітаміну К

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

Гемфіброзіл та інші гіполіпідемічні препарати

Виходячи з даних спеціальних досліджень взаємодії, значної фармакокінетичної взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзіл, фенофібрат, інші фібрати та ніацин (нікотинова кислота) у гіполіпідемічних дозах (> або дорівнюють 1 г/добу) підвищують ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливо, тому, що вони здатні призводити до міопатії і при застосуванні окремо. Доза Розуліпу® 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів.

Лікування Розуліпом® у таких випадках слід також починати з дози 5 мг.

Езетиміб

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

Еритроміцин

Одночасне застосування Розуліпу® та еритроміцину знижувало АUC_(0-t) розувастатину на 20 %, а C_{max} — на 30 %. Така взаємодія може бути спричинена підвищенням перистальтики кишечника внаслідок дії еритроміцину.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

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

Інші лікарські засоби

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

Лопінавір/ритонавір

У фармакологічному дослідженні супутнє застосування Розуліпу® та комбінованого препарату, що містив два інгібітори протеази (лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг), у здорових добровольців асоціювалося з приблизно дворазовим та п'ятиразовим збільшенням показників рівноважного $AUC_{(0-24)}$ та C_{max} для розувастатину, відповідно. Взаємодія між Розуліпом® та іншими інгібіторами протеази не вивчалась.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, який регулює швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензиму А в мевалонат, попередник холестерину.

Головною мішенню дії розувастатину є печінка, де відбувається синтез холестерину.

Розувастатин збільшує кількість печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин, збільшуючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, що призводить до посилення захоплення і катаболізму ЛПНЩ і, у свою чергу, призводить до пригнічення синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість ЛПНЩ та ЛПДНЩ.

Розувастатин зменшує підвищену кількість холестерину ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів, дещо збільшує кількість холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Він зменшує також кількість аполіпропротеїну В, холестерину неЛПВЩ, холестерину ЛПДНЩ, тригліцеридів ЛПДНЩ та дещо підвищує рівень аполіпропротеїну А-І. Розувастатин зменшує також співвідношення холестерину ЛПНЩ/холестерину ЛПВЩ, загального холестерину/холестерину ЛПВЩ, холестерину неЛПНЩ /холестерину ЛПВЩ та співвідношення аполіпропротеїну В/аполіпропротеїну А-І.

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

Фармакокінетика. Всмоктування. C_{max} розувастатину у плазмі досягається приблизно через 5 годин після перорального прийому. Біодоступність становить приблизно 20 %.

Розподіл. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Майже 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми, в основному з альбуміном.

Метаболізм. Розувастатин піддається обмеженому метаболізму (приблизно 10 %). Розувастатин є слабким субстратом для метаболізму ферментами системи цитохрому P450.

Головним ізоферментом, що бере участь у метаболізмі розувастатину, є CYP2C9.

Ферменти CYP2C19, CYP3A4 та CYP2D6 менш активні. Головними виявленими метаболітами розувастатину є N-дисметил та лактонові метаболіти. N-дисметил приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактонові метаболіти фармакологічно неактивні. Більше 90 % фармакологічної активності, направленої на пригнічення циркулюючої ГМГ-КоА-редуктази, забезпечується розувастатином.

Виведення. Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з фекаліями (включаючи абсорбований та неабсорбований розувастатин). Решта активної речовини виводиться із сечею. Майже 5 % виявляється у сечі у незміненому вигляді. Період напіввиведення становить приблизно 19 годин. Період напіввиведення не змінюється при збільшенні дози. Середній геометричний кліренс становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації 21,7 %).

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, в процес печінкового захоплення розувастатину залучений мембранний переносник холестерину ОАТР-С. Переносник виконує важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність. Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно дозі. Після прийому декількох добових доз фармакокінетичні параметри не змінюються.

Особливі групи пацієнтів.

Вік і стать не мають клінічно значущого впливу на фармакокінетику розувастатину.

Етнічні групи. Порівняльні дослідження фармакокінетики розувастатину у хворих монголоїдної раси показали збільшення AUC та C_{max} приблизно удвічі порівняно з показниками представників європеїдної раси, що проживають в Європі та Азії.

Впливу генетичних факторів та факторів навколишнього середовища на відмінності у фармакокінетичних параметрах не виявлено. Фармакокінетичний аналіз різних етнічних груп не виявив клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці пацієнтів, представників європеїдної та монголоїдної рас.

Хворі з нирковою недостатністю. У пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції нирок рівень концентрації розувастатину та N-дисметилу у плазмі суттєво не змінюється. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація розувастатину у плазмі у 3 рази

вища, а концентрація N-дисметилу у 9 разів вища, ніж у здорових добровольців. Рівноважна концентрація розувастатину у плазмі пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, була приблизно на 50 % вищою, ніж у здорових добровольців.

Хворі з печінковою недостатністю. Серед хворих з різним ступенем печінкової недостатності не виявлено збільшення періоду напіввиведення розувастатину, якщо бал за шкалою Чайлд-П'ю не перевищував 7. Однак у двох пацієнтів з балами 8 та 9 за шкалою Чайлд-П'ю спостерігалось подовження періоду напіввиведення щонайменше удвічі.

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 5 мг: білого або майже білого кольору, округлі, трохи двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням стилізованої літери E з одного боку та номером 591 – з іншого, без або майже без запаху;

таблетки по 10 мг: білого або майже білого кольору, округлі, трохи двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням стилізованої літери E з одного боку та номером 592 – з іншого, без або майже без запаху;

таблетки по 20 мг: білого або майже білого кольору, округлі, трохи двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням стилізованої літери E та номером 593 з одного боку, без або майже без запаху;

таблетки по 40 мг: білого або майже білого кольору, овальні, трохи двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням стилізованої літери E та номером 594 з одного боку, без або майже без запаху.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері; по 2, 4 або 8 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЗАТ Фармацевтичний завод ЕПС.

Місцезнаходження.

Для дозування 5 мг:

1106 Угорщина, м. Будапешт, вул. Керестур 30-38.

1165 Угорщина, м. Будапешт, вул. Бекенфелд 118-120.

Для дозування препарату 10 мг, 20 мг та 40 мг:

1106, м. Будапешт, вул. Керестур 30-38, Угорщина.

9900, м. Керменд, вул. Матяш кірай 65, Угорщина.

1165, м. Будапешт, вул. Бекенфелд 118-120, Угорщина.