

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

**КЛІВАС 10  
(CLIVAS10)**

**КЛІВАС 20  
(CLIVAS20)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* розувастатин;

1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг) або 20,8 мг розувастатину кальцію (у перерахуванні на розувастатин 20 мг);

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421) натрію кроскармелоза магнію гідроксид кальцію карбонат, натрію карбонат безводний, кремнію діоксид (колоїдний гідрофобний), кремнію діоксид колоїдний водний магнію стеарат; *суміш для плівкового покриття:* заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА редуктази. Код АТС С10А А07.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

#### Дорослі

##### *Лікування гіперхолестеринемії*

Первинна гіперхолестеринемія (тип Іа, у тому числі гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія) 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 випадках, коли такі види лікування не є доречними.

##### *Профілактика серцево-судинних порушень*

Клівас показаний для зниження ризику виникнення серйозних серцево-судинних порушень у дорослих пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, про що свідчить наявність таких факторів ризику, як вікартеріальна гіпертензія низький рівень ХС-ЛПВЩ, підвищений рівень С-реактивного білка паління або наявність у сімейному 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 Тенера та вище, дівчата – щонайменше через рік після першої менструації).

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

## **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини;
- захворювання печінки в активній фазі, в тому числі невідомої етіології, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більш ніж у 3 рази вище верхньої межі норми (ВМН);
- тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв);
- міопатія;
- одночасний прийом циклоспорину;

- період вагітності та годування груддю;
- жінкам репродуктивного віку необхідно застосовувати адекватні засоби контрацепції.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів 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 іншими інгібіторами ГМГ-КоА редуктази або фібратами;
- зловживання алкоголем;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня препарату у плазмі;
- належність пацієнтів до монголоїдної раси;
- супутнє 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, беручи до уваги поточні рекомендації.

Клівас можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.

Таблетку не слід розжовувати, але можна ділити. Запивати 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 вмісту холестерину у пацієнтів та можливий серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій (див. далі). За необхідності через 4 тижні дозу можна збільшити. Оскільки у випадку застосування дози 40 мг побічні реакції виникають частіше, ніж за менших доз, титрувати дозу до максимального рівня 40 мг слід лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим серцево-судинним ризиком (зокрема пацієнтам 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 рекомендоване 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 щодо 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 та підлітків 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 вивчались.

### ***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 < 60мл/хв) становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам з порушенням функції нирок помірної тяжкості. Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок застосування Клівасу протипоказано у будь-яких дозах.

### ***Дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки***

Не спостерігалось зростання системної експозиції розувастатину у пацієнтів з 7 балами за шкалою Чайлд-П'ю. Проте посилення системної експозиції було відзначено у пацієнтівстан яких оцінювався у 8 та 9 балів за шкалою Чайлд-П'ю. Таким пацієнтам слід проводити оцінку функції нирок. Клівас протипоказаний

пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки спостерігалось підвищення експозиції розувастатину тому їм застосовувати Клівас у дозі вище 10 мг слід з обережністю.

#### *Раса*

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалась підвищена системна експозиція розувастатину. Рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг. Застосування дози 40 мг 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. Максимально добова доза становить 20 мг.

#### **Побічні реакції.**

Побічні реакції що спостерігаються при застосуванні Клівасу зазвичай слабкі та транзиторні.

Побічні реакції наведено нижче відповідно до частоти виникнення: часто ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ); нечасто ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ); рідко ( $>1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ); дуже рідко ( $<1/10\ 000$ ); частота невідома (неможливо встановити за наявними даними).

#### *Порушення з боку імунної системи*

*Рідко:* реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк.

#### *Порушення з боку нервової системи*

*Часто:* головний біль, запаморочення.

#### *Порушення з боку ШКТ*

*Часто:* запор, нудота, біль у животі.

*Рідко:* панкреатит.

#### *Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини*

*Нечасто:* свербіж, висип, кропив'янка.

#### *Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини*

*Часто:* міалгія.

*Рідко:* міопатія (в тому числі міозит) та рабдоміоліз.

#### *Загальний стан*

*Часто:* астенія.

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

#### *Вплив на нирки*

У пацієнтів, які застосовували Клівас спостерігались випадки протеїнурії переважно канальцевого походження (визначеної за «тестом смужки»). Зміни вмісту білка у сечі від відсутності чи слідів до ++ або більше зареєстровані через деякий час у  $<1\%$  пацієнтів які приймали розувастатин 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 розувастатину. Перегляд даних клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень на сьогодні не дав можливості виявити причинний зв'язок між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

Гематурія спостерігалась у пацієнтів, які застосовували розувастатин, 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, спостерігались при застосуванні будь-яких доз розувастатину, а особливо при застосуванні доз  $>20$  мг.

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

#### *Вплив на печінку*

Як і у випадку 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 випадку 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 БІАІс. У невеликої кількості пацієнтів, які застосовували розувастатин та інші інгібітори ГМГ-КоА редуктази, спостерігались патологічні зміни при аналізі сечі («тест-смужка» свідчила про протеїнурію). Виявлений білок був, як правило, канальцевого походження. У більшості випадків протеїнурія стає менше вираженою або зникає спонтанно при продовженні терапії та не свідчить про гостре чи прогресуюче захворювання нирок. Окрім вищезазначеного, в постмаркетинговому періоді при застосуванні розувастатину були зареєстровані інші побічні реакції:

*Порушення з боку нервової системи: дуже рідко: полінейропатія, втрата пам'яті.*

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

*Порушення з боку ШКТ: частота невідома: діарея.*

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

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

*Порушення з боку кістково-м'язової системи: дуже рідко: артралгія.*

*Порушення з боку нирок: дуже рідко: гематурія.*

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

*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.

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

#### ***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.***

Клівас протипоказаний у період вагітності та годування груддю.

Жінки репродуктивного віку під час прийому Клівасу повинні застосовувати адекватні засоби контрацепції. Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину важливі для розвитку плода, потенційний ризик інгібування ГМГ-КоА редуктази перевищує можливу користь від застосування препарату в період вагітності. Якщо пацієнтка вагітніє в період застосування препарату, лікування слід негайно припинити.

#### ***Діти.***

Не рекомендовано застосування Клівасу дітям віком до 10 років.

Після 52 тижнів застосування розувастатину будь-якого впливу на зріст, масу тіла, ІМТ або статевий розвиток у дітей віком 10-17 років виявлено не було.

#### ***Особливості застосування.***

##### *Вплив на нирки*

У пацієнтів, які застосовували розувастатин у високих дозах, особливо 40 мг, відзначалися випадки протеїнурії (визначеної за «тестом смужки»), переважно канальцевої за походженням та у більшості випадків тимчасової або нетривалої. Протеїнурія не свідчила про гостре або прогресуюче захворювання нирок. Небажані явища з боку нирок відзначалися 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 будь-яких доз розувастатину, а особливо при дозах  $> 20$  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 розувастатину, траплялися частіше при дозі 40 мг.

#### *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 початковий рівень креатинфосфокінази значно підвищений ( $>5$  верхньої межі норми), протягом 5-7 днів необхідно зробити додатковий підтверджувальний аналіз. Якщо результат повторного аналізу підтверджує вихідний рівень  $>5$  верхньої межі норми, починати лікування не слід.

#### *Перед лікуванням*

Клівас, як і інші інгібітори 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.

У таких пацієнтів потрібно порівняти ризик та можливу користь при застосуванні препарату; також рекомендований клінічний моніторинг. Не слід починати лікування у випадку значно підвищених початкових рівнів КФК ( $>5$  x 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. Слід припинити лікування якщо рівні КФК значно підвищені ( $>5$  x ВМН) або якщо м'язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівні КФК  $\leq 5$  x ВМН). Якщо симптоми минають та рівень КФК повертається до норми Клівас 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.

У ході клінічних досліджень у невеликої кількості пацієнтів які застосовували розувастатин та супутні препарати, посиленого впливу на скелетну мускулатуру не відзначалось. 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. Клівас не рекомендовано застосовувати у комбінації з гемфіброзілом. Сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні Клівасу із фібратами або ніацином потрібно порівняти із потенційними ризиками при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування Клівасу в дозі 40 мг та фібратів протипоказано.

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

#### *Вплив на печінку*

Як і інші інгібітори ГМГ-КоА редуктази, Клівас 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 Клівасу 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 Клівасу.

#### *Раса*

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

#### *Інгібітори протеази*

Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендоване.

#### *Інтерстиціальне захворювання легень*

Якщо підозрюється, що у пацієнта розвинулось інтерстиціальне захворювання легень (диспное, непродуктивний кашель та погіршення загального стану), застосування статинів потрібно припинити.

#### *Цукровий діабет*

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, при застосуванні розувастатину спостерігалось зростання HbA1c та рівнів глюкози у сироватці крові. Повідомлялося про зростання частоти захворювання на діабет при застосуванні розувастатину у пацієнтів із факторами ризику розвитку діабету.

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

Дослідження впливу розувастатину на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводилися. Однак з огляду на фармакодинамічні властивості, мало ймовірно, що розувастатин впливатиме на таку здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення в період лікування препаратом Клівас.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### *Циклоспорин*

При супутньому застосуванні розувастатину та циклоспорину значення AUC розувастатину було в середньому в 7 разів вищим, ніж у здорових добровольців.

Одночасне застосування не впливало на плазмову концентрацію циклоспорину.

Клівас у діапазоні доз 10-40 мг призначати в такій комбінації не рекомендовано.

#### *Антагоністи вітаміну К*

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, очаток лікування Клівасом 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 Клівасу або зменшення дози МНВ може знизитися. У таких випадках бажано відповідним чином контролювати МНВ.

#### *Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні препарати*

Одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу призводило до 2-кратного підвищення  $C_{max}$  та AUC розувастатину. З огляду на дані спеціальних досліджень взаємодійної фармакокінетичної взаємодії з фенофібратом не очікується однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ніацин (нікотинова кислота) у гіполіпідемічних дозах (> або рівні 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 Клівасу 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів.

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

Для пацієнтів, які одночасно приймають гемфіброзил доза Клівасу не повинна перевищувати 20 мг на добу.

#### *Езетиміб*

Одночасне застосування розувастатину та езетимібу не впливало на значення AUC або  $C_{\max}$  будь-якого з препаратів. Однак фармакодинамічної взаємодії між Клівасом та езетимібомцо може призвести до побічних ефектів виключити не можна.

#### *Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні препарати*

Супутнє застосування розувастатину та гемфіброзилу призводить до 2-кратного підвищення  $C_{\max}$  та AUC розувастатину.

За даними спеціальних досліджень взаємодій, значної фармакокінетичної взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ніацин (нікотинова кислота) у гіполіпідемічних дозах (>або еквівалентних 1 г/добу) при супутньому застосуванні з інгібіторами редуктази ГМГ-КоА підвищують ризик розвитку міопатії.

#### *Інгібітори протеази*

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, супутнє застосування інгібіторів протеази може сильно підвищувати експозиції розувастатину. Супутнє застосування розувастатину ВІЛ-інфікованим пацієнтам, які застосовують інгібітори протеази, не рекомендоване.

#### *Антацидні препарати*

Одночасне застосування розувастатину та антацидів, що містять гідроксид алюмінію або магнію, знижує концентрації розувастатину приблизно на 50 %. Цей ефект був менш вираженим у разі застосування антациду через 2 години після прийому розувастатину. Клінічне значення цієї взаємодії не вивчалось.

#### *Еритроміцин*

Одночасне застосування Клівасу та еритроміцину знижувало AUC<sub>(0-t)</sub> 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 розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення плазмових рівнів слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Немає даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно приймають розувастатин та ГЗТ, тому можливість взаємодії виключати не можна. Однак така комбінація широко застосовувалася жінкам у ході клінічних досліджень та переносилась добре.

#### *Інші лікарські засоби*

З огляду на дані спеціальних досліджень, клінічно суттєвої взаємодії з дигоксином не очікується.

#### *Ферменти цитохрому P450*

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує та не індукує ізоферменти цитохрому P450. Тому взаємодії між препаратами, пов'язаної із метаболізмом, опосередкованим цитохромом P450, не очікується.

#### *Лопінавір/ритонавір*

У ході фармакологічного дослідження супутнє застосування розувастатину 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<sub>(0-24)</sub> та  $C_{\max}$  для розувастатину відповідно. Взаємодія між розувастатином та іншими інгібіторами протеази не вивчалась.

## **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А у мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, де відбувається синтез холестерину (ХС) та катаболізм ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

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

Розувастатин зменшує підвищену кількість холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), збільшує кількість холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він зменшує кількість аполіпопротеїну В (АпоВ), ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень аполіпопротеїну А-І (АпоА-І), зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ та ХС-неЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення АпоВ/АпоА-І.

Терапевтичний ефект проявляється протягом 1 тижня після початку терапії розувастатином, через 2 тижні лікування ефект досягає 90 % максимального. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні і після цього триває постійно.

#### *Клінічна ефективність*

Розувастатин ефективний для дорослих пацієнтів з гіперхолестеринемією з або без гіпертригліцеридемії незалежно від раси, статі або віку, у тому числі для пацієнтів з цукровим діабетом та з сімейною гіперхолестеринемією.

У 80 % пацієнтів з гіперхолестеринемією Іа та Ів типу (середній базовий рівень ХС-ЛПНЩ становить приблизно 4,8 ммоль/л) на тлі прийому препарату у дозі 10 мг рівень ХС-ЛПНЩ досягає значень < 3 ммоль/л.

Адитивний ефект спостерігається у комбінації з фенофібратом відносно до вмісту тригліцеридів та з нікотиною кислотою відносно до вмісту ХС-ЛПВЩ.

#### *Фармакокінетика*

##### *Всмоктування та розподіл*

Максимальна концентрація розувастатину у плазмі досягається приблизно через 5 годин після прийому внутрішньо. Біодоступність становить приблизно 20 %. Розувастатин накопичується в печінці. Об'єм його розподілу становить приблизно 134 л. Майже 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми, в основному з альбуміном.

##### *Метаболізм*

Розувастатин піддається обмеженому метаболізму (приблизно 10 %). Головними виявленими метаболітами розувастатину є N-дисметил та лактонові метаболіти. N-дисметил приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактонові метаболіти фармакологічно неактивні.

##### *Виведення*

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з фекаліями. Інша частина виводиться з сечею. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 19 годин. Період напіввиведення не змінюється при збільшенні дози. Середній кліренс становить приблизно 50 л/год, у процесі печінкового захоплення розувастатину бере участь переносник холестерину, який виконує важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

##### *Лінійність*

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно дозі. При прийомі декількох добових доз фармакокінетичні параметри не змінюються.

##### *Особливі популяції хворих*

###### *Вік та стать*

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

###### *Етнічні групи*

Впливу генетичних факторів та факторів навколишнього середовища на отримані відмінності у фармакокінетичних параметрах не виявлено. Фармакокінетичний аналіз різних етнічних груп не виявив клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці серед 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 істотно не змінюється. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація розувастатину у плазмі у 3 рази вища, а концентрація N-дисметилу у 9 разів вища, ніж у здорових добровольців. Концентрація розувастатину у плазмі пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, була приблизно на 50 % вищою, ніж у здорових добровольців.

###### *Хворі з печінковою недостатністю*

У хворих з різними ступенями печінкової недостатності з балом 7 та нижче за шкалою Чайлд-П'ю не виявлено збільшення періоду напіввиведення розувастатину. 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 круглої форми з двоопуклою поверхнею, покриті плівковою оболонкою рожевого кольору, з рисою.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 1 або 3 блістери у пачці картонній.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ «Фарма Старт».

**Місцезнаходження.**

Україна, 03124, м. Київ, бульв. І. Лепсе, 8.