

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

Розувастатин-Тева (Rosuvastatin-Teva)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить розувастатину 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг у вигляді розувастатину кальцію;

допоміжні речовини:

ядро: целюлоза мікрокристалічна, лактоза безводна, кросповідон, повідон, натрію стеарилфумарат;

покриття для таблеток по 5 мг: спирт полівініловий частково гідролізований, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), жовтий захід FCF (Е 110);

покриття для таблеток по 10 мг, 20 мг та 40 мг: спирт полівініловий частково гідролізований, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), кармоїзин (Е 122), індигодин (Е 132).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Гіполіпідемічні засоби Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин.

Код АТХ С10А А07.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі та діти віком від 10 до 17 років (хлопчики – стадія ІІ за шкалою Таннера та вище, дівчата – щонайменше через рік після першої менструації).

Лікування первинної гіперхолестеринемії (тип Іа, у тому числі гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії) або змішаної дисліпідемії (тип ІІb) як доповнення до дієти, коли ефективність дієти або інших немедикаментозних засобів (таких як фізичні вправи, зменшення маси тіла) є недостатньою.

Дорослі.

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

Профілактика серцево-судинних порушень

Розувастатин 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 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 відстрочення прогресування захворювання у пацієнтів, яким показана ліпідознижувальна терапія.

Протипоказання.

- Підвищена 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 порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- міопатія;
- одночасний прийом циклоспорину;

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 рівнів препарату у плазмі;
- належність пацієнтів до монголоїдної раси;
- супутнє застосування фібратів.

Спосіб застосування та дози.

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

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, застосовуючи діючі узгоджені рекомендації.

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. За необхідності через 4 тижні дозу можна відкоригувати. Оскільки у випадку 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 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 рекомендовано спостереження спеціаліста.

Діти віком від 10 до 17 років (хлопчики – стадія II за шкалою Таннера та вище, дівчата – щонайменше через рік після першої менструації).

Лікування дітей повинні проводити тільки спеціалісти.

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. Таблетки 40 мг дітям не застосовують.

Профілактика серцево-судинних порушень

Пацієнтам із гіперхолестеринемією необхідно проводити стандартне визначення рівня ліпідів та дотримуватися рекомендацій із дозування для лікування гіперхолестеринемії.

Пацієнти літнього віку

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

Пацієнти з порушенням функції нирок

У 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 розувастатину 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 відзначається у пацієнтів, стан яких оцінювався у 8 та 9 балів за шкалою Чайлд-П'ю. Таким пацієнтам слід проводити оцінку функції нирок. Досвід застосування препарату

пацієнтам з показником 9 балів за шкалою Чайлд-П'ю відсутній. Розувастатин протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки спостерігалось підвищення експозиції розувастатину, тому їм застосовувати розувастатин у дозі вище 10 мг слід з обережністю.

Раса

У **пацієнтів монголоїдної раси** спостерігається 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) c.521CC та ABCG2 (BCRP) c.421AA, порівняно з генотипами SLCO1B1 c.521TT та ABCG2 c.421CC, асоційовані з підвищенням експозиції (AUC) розувастатину. Для пацієнтів з генотипами c.521CC або c.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 розувастатину з певними лікарськими засобами, здатними підвищувати концентрації розувастатину в плазмі через взаємодію з цими транспортними білками (наприклад з циклоспорином та деякими інгібіторами протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атаназавіром, лопінавіром та/або типранавіром). За можливості необхідно розглянути альтернативне лікування і, якщо необхідно, тимчасово припинити лікування розувастатином. У ситуаціях, коли одночасного введення цих лікарських засобів разом із розувастатином уникнути неможливо, потрібно зважувати всі переваги та ризики супутнього лікування та ретельно підбирати дозу розувастатину.

Побічні реакції.

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

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

З боку ендокринної системи: цукровий діабет.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, полінейропатія, втрата пам'яті.

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

З боку травного тракту: запор, нудота, біль у животі, панкреатит, діарея.

З боку гепатобіліарної системи: жовтяниця, гепатит, підвищення активності печінкових трансаміназ.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, висип та кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона.

З боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини та кісток: міалгія, міопатія (в тому числі міозит) та рабдоміоліз, імуноопосередкована некротизуюча міопатія, артралгія.

З боку нирок: гематурія.

Загальний стан: астенія, набряк.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

З боку крові: тромбоцитопенія.

З боку ниркової та сечовидільної системи

Відомо, що у невеликої кількості пацієнтів, які застосовували розувастатин та інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, спостерігались патологічні зміни при аналізі сечі (тест-смужка свідчила про протеїнурію). Виявлено білок каналцевого походження. У більшості випадків протеїнурія стає менше вираженою або зникає спонтанно при продовженні терапії та не свідчить про гостре чи прогресуюче захворювання нирок. Повідомлялося також про гематурію у пацієнтів, які застосовували розувастатин.

Вплив на скелетну мускулатуру

Відомо про зміни з боку скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (в тому числі міозит) та рідко рабдоміоліз, із гострою нирковою недостатністю чи без неї при застосуванні будь-яких доз розувастатину, а особливо при застосуванні доз > 20 мг.

Також повідомлялося про дозозалежне зростання рівнів креатинфосфокінази (КФК), яке у більшості випадків було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КФК підвищені (> 5 x верхньої межі норми (ВМН)), лікування слід припинити.

Вплив на печінку

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, повідомлялося, що у пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинкінази.

Вплив на лабораторні показники

При застосуванні розувастатину також відмічалось підвищення рівнів HbA1c.

При застосуванні деяких статинів повідомлялося про такі небажані явища: депресія, порушення сну, в тому числі безсоння та нічні кошмари, розлади статевої функції, окремі випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо у випадку тривалої терапії, захворювання сухожиль, іноді ускладнені їх розривом.

Частота випадків рабдоміолізу, серйозних порушень з боку нирок та печінки (переважно підвищений рівень трансаміназ) вища 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.

Розувастатин протипоказаний у період вагітності та годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують 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.

Протипоказано застосування розувастатину дітям віком до 10 років.

Особливості застосування.

Діти

Профіль безпеки розувастатину та застереження при застосуванні у дітей та дорослих подібні.

Вплив на нирки

Повідомлялося, що 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, спостерігаються у пацієнтів при застосуванні усіх доз розувастатину, а особливо при дозах більше 20 мг. При застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази повідомлялося про випадки розвитку рабдоміолізу. Не можна виключати можливості фармакодинамічної взаємодії, а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, випадки рабдоміолізу, пов'язані із застосуванням розувастатину, частіше при застосуванні дози 40 мг. Існують рідкі повідомлення щодо 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. Можуть бути необхідними додаткові нейром'язові і серологічні дослідження. Може бути потрібним лікування імуносупресивними препаратами.

Визначення рівня креатинфосфокінази (КФК)

Рівні КФК не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або за наявності можливих альтернативних причин підвищення КФК, що можуть заважати інтерпретації результатів. Якщо початкові рівні КФК значно підвищені ($>5 \times \text{ВМН}$), протягом 5-7 днів необхідно зробити додатковий підтверджувальний аналіз. Якщо результат повторного аналізу підтверджує вихідний рівень $>5 \times \text{ВМН}$, починати лікування не слід.

Перед лікуванням

Розувастатин, 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 особистому 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 разі значно підвищених початкових рівнів КФК ($>5 \times \text{ВМН}$).

У період лікування

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про нез'ясовний 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 ($> 5 \times \text{ВМН}$) або якщо м'язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівні КФК $\leq 5 \times \text{ВМН}$). Якщо симптоми минають та рівень КФК повертається до норми, розувастатин 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.

Відомо про підвищену частоту випадків міозиту та міопатії у пацієнтів, які застосовують інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі з гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими засобами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, тому розувастатин не рекомендовано застосовувати у комбінації із гемфіброзилом. Сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні розувастатину із фібратами або ніацином потрібно порівняти із потенційними ризиками при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування розувастатину в дозі 40 мг та фібратів протипоказано.

Розувастатин слід з обережністю застосовувати пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії, такими як ниркова недостатність, літній вік, гіпотиреоз, або у ситуаціях, коли може збільшитися концентрація препарату в плазмі.

Розувастатин 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; або неконтрольовані судоми).

Вплив на печінку

Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, розувастатин 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 більш ніж утричі перевищує верхню межу норми, застосування розувастатину слід припинити. Про серйозні порушення функції печінки (переважно підвищення рівня печінкових трансаміназ) повідомлялося 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 розувастатину.

Раса

Відомо про зростання системної експозиції у пацієнтів монголоїдної раси порівняно з європейцями.

Інгібітори протеази

Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендоване.

Інтерстиціальне захворювання легень

Відомо про поодинокі випадки інтерстиціального захворювання легень при застосуванні деяких статинів, особливо у випадку 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 випадку інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, при застосуванні розувастатину спостерігається зростання HbA1c та рівнів глюкози у сироватці крові. Є повідомлення про зростання частоти захворювання на цукровий діабет при застосуванні розувастатину у пацієнтів із факторами ризику розвитку цукрового діабету.

Допоміжні речовини

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

Таблетки 5 мг містять барвник жовтий захід FCF (E 110), а таблетки 10 мг, 20 мг та 40 мг містять барвник кармоїзин, які можуть спричинити алергічні реакції.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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 ефлюксного переносника BCRP. Одночасне застосування розувастатину з лікарськими засобами – інгібіторами цих транспортних білків може спричинити підвищення концентрації розувастатину в плазмі та до збільшення ризику міопатії (див. таблицю).

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

Коли необхідно застосовувати розувастатин разом з іншими лікарськими засобами, що підвищують його експозицію, дози останнього потрібно коригувати. Слід розпочинати з дози 5 мг на добу, якщо очікується зростання експозиції (AUC) приблизно в 2 рази або більше. Максимальну добову дозу розувастатину потрібно скоригувати таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину, ймовірно, не перевищувала б концентрацію, що відмічається тоді, коли прийом добової дози 40 мг розувастатину відбувається за відсутності взаємодіючих лікарських засобів. Наприклад, доза 5 мг розувастатину при одночасному застосуванні з циклоспорином (збільшення експозиції в 7,1 раза), доза 10 мг розувастатину при одночасному застосуванні з комбінацією ритонавір/атаназавір (збільшення експозиції в 3,1 раза) та доза 20 мг розувастатину при одночасному застосуванні з гемфіброзилом (збільшення експозиції в 1,9 раза).

Антациди

Одночасне застосування розувастатину із суспензією антациду, що містить алюмінію та магнію гідроксид, призводить до зменшення концентрації розувастатину в плазмі приблизно на 50 %. Клінічна значимість даної взаємодії не вивчена.

Фенофібрати, похідні фіброевої кислоти

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

Циклоспорин

Одночасне застосування розувастатину і циклоспорину не впливає на плазмові концентрації циклоспорину.

Антагоністи вітаміну К

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, початок лікування розувастатином 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 розувастатину 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 розувастатином, так і після припинення або при подальшій зміні його дозування.

Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні препарати

Значної фармакокінетичної взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, 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 розувастатину 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів. Лікування розувастатином у таких випадках слід також розпочинати з дози 5 мг.

Езетиміб

Відомо, що одночасне застосування розувастатину та езетимібу не впливало на значення AUC або $C_{\max}$ будь-якого з препаратів. Однак фармакодинамічної взаємодії між розувастатином та езетимібом, що може призвести до побічних ефектів, виключити не можна.

Еритроміцин

Відомо, що одночасне застосування розувастатину та еритроміцину знижувало $AUC_{(0-t)}$ розувастатину на 20 %, а $C_{\max}$ – на 30 %. Така взаємодія може бути спричинена підвищенням перистальтики кишечника внаслідок дії еритроміцину.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Відомо, що одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводить до підвищення AUC 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 розувастатин та ГЗТ, тому можливість взаємодії виключати не можна.

Інші лікарські засоби

Клінічно суттєвої взаємодії з дигоксином не очікується.

Відомо, що розувастатин супутньо застосовувався з антигіпертензивними, антидіабетичними засобами і гормонозамісною терапією. Ці дослідження не показали жодних клінічно значущих небажаних взаємодій.

Лопінавір/ритонавір

Відомо, що супутнє застосування розувастатину та комбінованого препарату, що містить два інгібітори протеази (лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг), асоціюється з приблизно дворазовим та п'ятиразовим збільшенням показників рівноважного $AUC_{(0-24)}$ 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), дещо збільшує кількість холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він зменшує кількість аполіпопротеїну В (АпоВ), ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та дещо підвищує рівень аполіпопротеїну А-I (АпоА-I), зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ та ХС-неЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення АпоВ/АпоА-I.

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 і після цього постійно триває.

Фармакокінетика

Всмоктування та розподіл

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

Метаболізм

Розувастатин піддається обмеженому метаболізму (приблизно 10 %). Розувастатин є непрофільним субстратом для метаболізму ферментами системи цитохрому P450. Головним ізоферментом, що бере участь у метаболізмі розувастатину, є CYP2C9. Ферменти CYP2C19, CYP3A4 та CYP2D6 меншою мірою беруть участь у метаболізмі. Головними виявленими метаболітами розувастатину є N-дисметил та лактонові метаболіти. N-дисметил приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактонові метаболіти фармакологічно неактивні.

Виведення

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незмінену стані з фекаліями (включаючи абсорбований та неабсорбований розувастатин). Інша частина виводиться з сечею. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 19 годин. Період напіввиведення не змінюється при збільшенні дози. Середній геометричний кліренс становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації – 21,7 %). Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у процесі печінкового захоплення розувастатину бере участь переносник холестерину, який виконує важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність

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

Особливі популяції хворих

Вік та стать

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

Етнічні групи

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

Хворі з нирковою недостатністю

У пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції нирок рівень концентрації розувастатину та N-дисметилу у плазмі істотно не змінюється.

Хворі з печінковою недостатністю

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

Генетичний поліморфізм

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки 5 мг: оранжеві круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «N» з одного боку та тисненням «5» з іншого боку таблетки; без тріщин та сколів;

таблетки 10 мг: світло-рожеві або рожеві круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «N» з одного боку та тисненням «10» з іншого боку таблетки; без тріщин та сколів;

таблетки 20 мг: світло-рожеві або рожеві круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «N» з одного боку та тисненням «20» з іншого боку таблетки; без тріщин та сколів;

таблетки 40 мг: світло-рожеві або рожеві овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «N» з одного боку та тисненням «40» з іншого боку таблетки; без тріщин та сколів.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Для таблеток по 5 мг: зберігати при температурі не вище 25°C у недоступному для дітей місці. Зберігати блістер у картонній коробці для захисту від вологи і світла.

Для таблеток по 10 мг, 20 мг, 40 мг: зберігати при температурі не вище 30°C у недоступному для дітей місці. Зберігати блістер у картонній коробці для захисту від вологи і світла.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд.

Місцезнаходження.

Вул. Елі Хурвіц 18, Інд. зона, Кфар-Саба, Ізраїль.