ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

Роксера®
(Roxera®)

Склад:
діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину);
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза безводна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;
плівкова оболонка: метакрилатний сополімер, макрогол 6000, титану діоксид (Е 171), лактози моногідрат.

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 IIa, у тому числі гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія) або змішана дисліпідемія (тип IIb) як доповнення до дієти, коли ефективність дієти або інших немедекаментозних засобів (наприклад, фізичні вправи, зменшення маси тіла) є недостатньою
Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія – як доповнення до дієти та інших ліпідознижувальних засобів лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ), або у випадках, коли такі види лікування не є доречними.
Профілактика серцево-судинних порушень
Роксера® показана 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, 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 II за шкалою Тенера та вище, дівчата – щонайменше через рік після першої менструації).

Лікування первинної гіперхолестеринемії (тип IIa) або змішаної дисліпідемії (тип IIb) внаслідок гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії як доповнення до дієти, коли ефективність дієти або інших немедекаментозних методів (наприклад, фізичні вправи, зменшення маси тіла) є недостатньою.

Протипоказання.

Дози 5 мг, 10 мг, 15 мг та 20 мг протипоказані:
- пацієнтам з підвищеною чутливістю до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта;
- пацієнтам із захворюванням печінки в активній фазі, в тому числі невідомої етіології, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази в сироватці більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми;
- пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- пацієнтам з міопатією;
- пацієнтам, які супутньо приймають циклоспорин;
- пацієнтам з вже існуючими факторами для міотоксичних ускладнень;
- під час вагітності та періоду годуваннч груддю, а також жінки репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції;
- дітям віком до 10 років.

Дози 30 мг та 40 мг протипоказані:
- пацієнтам із підвищеною чутливістю до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта;
- пацієнтам з активною хворобою печінки, включаючи незрозуміле, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми;
- пацієнтам, які супутньо приймають циклоспорин;
- під час вагітності та годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції;
- дітям віком до 18 років;
- пацієнтам з міопатією чи вже існуючими факторами для міопатії/рабдоміолізу; такі фактори включають: помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв.); гіпотиреоз; наявність в особистому чи сімейному анамнезі вроджених порушень з боку м'язів; наявність в анамнезі токсичності з боку м'язів, спричиненої іншим інгібітором ГМГ-КоА-редуктази чи фібратом; алкогольну залежність; ситуації, коли може бути збільшення рівнів у плазмі (наприклад тяжка печінкова недостатність); азітське походження; супутнє застосування фібратів; вік понад 70 років.

Спосіб застосування та дози.
Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну холестерин-знижувальну дієту, яку слід дотримуватись і протягом лікування. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі узгоджені рекомендації.
Роксеру® можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.
Таблетку не слід розжовувати або дробити. 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 до наступної. Оскільки у випадку застосування дози 40 мг побічні реакції виникають частіше, ніж за менших доз, титрувати дозу до 30 мг або до 40 мг слід лише у 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 30 мг або 40 мг рекомендовано спостереження спеціаліста.

Профілактика серцево-судинних порушень
У дослідженні 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 у віці понад 70 років становить 5 мг. Інша корекція дози залежно від віку непотрібна.
Застосування дітям
Звичайна доза препарату для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5-20 мг 1 раз на добу перорально. Для досягення 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 у пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв.) становить 5 мг. Доза 30 мг та 40 мг протипоказана пацієнтам з порушенням функції нирок помірної тяжкості.Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок застосування Роксери® 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 пацієнтів, стан яких оцінювався у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю. Таким пацієнтам слід проводити оцінку функції нирок. Досвід застосування препарату у пацієнтів з показником 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю відсутній. Роксера® протипоказана пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки спостерігалося підвищення експозиції розувастатину, тому їм застосовувати Роксеру® у дозі вище 10 мг слід з обережністю.
Раса
У пацієнтів азійської расиспостерігалась підвищена системна експозиція препарату. Рекомендована початкова доза для пацієнтів азіатського походження становить 5 мг. Застосування дози 40 мг таким пацієнтам протипоказане. Максимально 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.
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 Роксери® становить 20 мг.
Розувастатин є субстратом для різних транспортних білків (наприклад,OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (включаючи рабдоміоліз) підвищується при одночасному прийомі Роксери® разом з певними лікарськими засобами, здатними підвищувати концентрації розувастатину в плазмі через взаємодію з цими транспортними білками (наприклад, циклоспорин та деякі інгібітори протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атаназавіром, лопінавіром та/або типранавіром). При можливості необхідно розглянути альтернативне лікування і, якщо необхідно,тимчасово припинити лікування Роксерою®. В ситуаціях, коли одночасного введення цих лікарських засобів разом із Роксерою ® уникнути неможливо, треба зважувати всі переваги та ризики супутнього лікування та ретельно підбирати дозу Роксери®.

Побічні реакції.
Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери®, зазвичай слабкі та транзиторні.
Порушення з боку імунної системи
Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк.
Порушення з боку ендокринної системи

Цукровий діабет[1,2].
Порушення з боку нервової системи
Головний біль, запаморочення.
Порушення з боку травного тракту
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 випадку з іншими інгібіторами ГМГ-КоА редуктази, частота небажаних реакцій залежить від дози.
[1]Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози крові натще ≥ 5,6 ммоль/л, індекс маси тіла > 30 кг/м^2, підвищення рівня тригліцеридів, гіпертензія в анамнезі).
[2]Згідно з результатами дослідження JUPITER (загальна частота повідомлень при застосуванні розувастатину – 2,8 %; плацебо – 2,3 %) насамперед в пацієнтів, які вже мають високий ризик розвитку цукрового діабету.
Вплив на нирки
У пацієнтів, які застосовували Роксеру®, 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 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. Перегляд даних клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень на сьогодні не виявив причинного зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.
Гематурія спостерігалась у пацієнтів, які застосовували Роксеру® 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 Роксери®, а особливо при застосуванні доз > 20 мг. Про рідкісні випадки рабдоміолізу, що інколи були асоційовані з нирковою недостатністю, було повідомлено при застосуванні розувастатину, а також інших статинів.
У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалося дозозалежне зростання рівнів креатинфосфокінази (КФК); у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КФК підвищені (> 5 х 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, спостерігалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; в більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим.
Вплив на лабораторні показники
Як і у випадку інших інгибіторів ГМГ-КоА редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалося дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинкінази. При застосуванні розувастатину також відмічалося підвищення рівня HbA1c. У невеликої кількості пацієнтів, які застосовували Роксеру® та інші інгибітори ГМГ-КоА редуктази, спостерігались патологічні зміни при аналізі сечі (тест-смужка свідчила про протеїнурію). Виявлений білок був, як правило, канальцевого погодження. У більшості випадків протеїнурія стає менше вираженою або зникає спонтанно при продовженні терапії та не свідчить про гостре чи прогресуюче захворювання нирок.
Інші ефекти
В довготривалих контрольованих клінічних дослідженнях Роксера® не продемонструвала шкідливого впливу на очні лінзи.

У пацієнтів, що лікувалися Роксерою®, не було виявлено порушень функцій кори надниркових залоз.
Постмаркетинговий досвід застосування:
Окрім вищезазначеного, в постмаркетинговому періоді застосування Роксерй® були зареєстровані такі 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 травного тракту: діарея.
Порушення з боку гепатобіліарного тракту: 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 випадку тривалої терапії.
Захворювання сухожиль, 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 та підлітки від 10 до 17 років
Профіль безпеки Роксерй® у дітей, підлітків та дорослих подібний, хоча у клінічних дослідженнях у дітей та підлітків після вправ чи значних фізичних навантажень частіше відзначали підвищення КФК > 10хВМН та м'язові симптоми, що згодом минали без переривання лікування. Проте, і для дітей, і для дорослих застереження при застосуванні Роксери однакові.

Передозування.
Специфічного лікування у випадку передозування немає.Лікування симптоматичне. За необхідності вживають підтримуючих заходів. Слід перевірити рівні КФК та провести тест на функціональність печінки. Малоймовірна користь від проведення гемодіалізу.

Безпека застосування Роксери® під час вагітності і годування груддю не вивчалась.
Роксера протипоказаний в період вагітності та годування груддю.
Жінки дітородного віку під час прийому Роксерй® повинні застосовувати відповідні засоби контрацепції.
Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину суттєво важливі для розвитку плоду, 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 Роксери® дітям у віці 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 Роксеру® у високих дозах, особливо 40 мг, відзначалося 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 у постмаркетинговий період відзначали частіше при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають препарат у дозі 30 або 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 Роксери® , а особливо при дозах більше 20 мг. При застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА редуктази дуже рідко повідомлялось 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 Роксери®, у постмаркетинговий період траплялися частіше при дозі 40 мг. Є повідомлення про рідкісні випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії, що клінічно проявляються стійкою проксизмальною м’язовою слабкістю і підвищенням рівня сироваткової креатинкінази, під час лікування або після припинення лікування статинами, включаючи розувастатин. В 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 креатин-фосфокінази, що можуть заважати інтерпретації результатів. Якщо початкові рівні креатин-фосфокінази значно підвищені (> 5х верхньої межі норми), протягом 5-7 днів необхідно зробити додатковий підтверджуючий аналіз.а Якщо результат повторного аналізу підтверджує вихідний рівень > 5 х верхньої межі норми, починати лікування не слід.

Перед лікуванням

Роксера®, 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.

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 х ВМН).

В 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 (> 5хВМН) або якщо м'язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівні КФК ≤ 5 х ВМН). Якщо симптоми минають та рівень КФК повертається до норми, Роксеру® або альтернативний інгібітор ГМГ-КоА можна спробувати застосувати знову, але у мінімальних дозах та під ретельним наглядом. Регулярний контроль рівня КФК у пацієнтів без вищевказаних симптомів непотрібний.

У клінічних дослідженнях у невеликої кількості пацієнтів, які застосовували Роксеру® 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 гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиновою кислотою, азольними протигрибковими засобами, інгібіторами протеази та макролідними

антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні із деякими інгібіторами ГМГ-КоА редуктази, тому Роксеру® не рекомендовано застосовувати у комбінації із гемфіброзилом. Сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні Роксери ® із фібратами або ніацином потрібно порівняти із потенційними ризиками при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування Роксери® в дозі 30 або 40 мг та фібратів протипоказано.
Роксеру® 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.
Роксеру® не слід застосовувати у пацієнтів із гострими, серйозними станами, що сприяють розвитку міопатії або підвищують ризик розвитку ниркової недостатності на фоні рабдоміолізу (такими як сепсис, гіпотензія, обширне хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні або електролітні порушення; або неконтрольовані судоми).
Вплив на печінку
Як і інші інгібітори ГМГ-КоА редуктази, Роксеру® слід з обережністю застосовувати у пацієнтів, 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 Роксери® 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 Роксери®.
Раса
У дослідженнях фармакокінетики спостерігалось зростання системної експозиції у пацієнтів азійської раси порівняно з європейцями.
Інгібітори протеази
Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендоване.
Непереносимість лактози
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 випадку довготривалої терапії. До симптомів порушення належать диспное, непродуктивний кашель та погіршення загального стану (втома, втрата маси тіла та лихоманка). Якщо підозрюється, що у пацієнта розвинулось інтерстиціальне захворювання легень, застосування статинів потрібно припинити.
Цукровий діабет
Як і у випадку з іншими інгібіторами ГМГ-КоА редуктази, при застосуванні розувастатину спостерігалося зростання HbA1c та рівнів 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 та підлітки 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.
Не проводились дослідження щодо визначення впливу розувастатину на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами На основі фармакодинамічних властивостей розувастатину ймовірність такого впливу незначна. Однак при керуванні автомобілем та іншими механічними засобами слід враховувати, що під час лікування може виникнути запаморочення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Розувастатин не має клінічно значущої взаємодії (як субстрат, інгібітор чи індуктор) з цитохромом Р450. Розувастатин є субстратом для певних транспортних білків, включаючиОАТР1В1 , що забезпечує печінковий транспорт, та ефлюксного переносника BCRP . Одночасне введення Роксери з лікарськими засобами– інгібіторами цих транспортних білків може спричинити підвищення концентрації розувастину в плазмі та збільшення ризику міопатії.
Коли необхідно застосовувати Роксеру® разом з іншими лікарськими засобами, що підвищують експозицію розувастатину, дози Роксери® слід коригувати. Слід починати з дози 5 мг один раз на добу, якщо очікується зростання експозиції (AUC) приблизно в 2 рази або більше. Максимальна добова доза Роксери® має бути скоригована таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала концентрацію, що відмічається тоді, коли прийом добової дози 40 мг Роксерй® відбувається за відсутності взаємодії лікарськими засобами. Наприклад,доза 5 мг Роксери® при одночасному застосуванні з циклоспорином (збільшення експозиції в 7,1 разу), доза 10 мг Роксерй® при одночасному застосуванні з комбінацією ритонавір/атаназавір (збільшення в 3,1 разу), та доза 20 мг Роксерй® при одночасному застосуванні з гемфіброзилом (збільшення в 1,9 разу).
Антациди
Одночасне введення розувастатину 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 розувастатину. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалась.
Фенофібрати, похідні фіброєвої кислоти
Хоча не спостерігалось ніякої фармакокінетичної взаємодії між розувастатином та фенофібратом, може мати місце фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат та інші фіброєві кислоти, включаючи нікотинову кислоту, можуть підвищувати ризик міопатії при одночасному введенні 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 Роксерою® 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 Роксерй® 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 Роксерою®, так і після припинення або при подальшій зміні його дозування.
Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні препарати
Виходячи з даних спеціальних досліджень взаємодії, значної 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 Роксерй® 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів.
Лікування Роксерою® у таких випадках слід також починати з дози 5 мг.
Езетиміб
Одночасне застосування Роксери® та езетимібу не впливає на значення AUC або C_{max} будь-якого з препаратів. Однак фармакодинамічної взаємодії між Роксерою® та езетимібом, що може призвести до побічних ефектів, виключити не можна.
Еритроміцин
Одночасне застосування Роксери® 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)

Одночасне застосування Роксери® та пероральних контрацептивів призводило 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 Роксеру® та ГЗТ, тому можливість взаємодії виключати не можна. Однак така комбінація широко застосовувалася у жінок в клінічних дослідженнях та переносилась добре.

Інші лікарські засоби

Виходячи з даних спеціальних досліджень, клінічно суттєвої взаємодії з дигоксином не очікується.

В клінічних дослідженнях Роксера® супутньо застосовувалася з антигіпертензивними, антидіабетичними засобами і гормонозамісною терапією. Ці дослідження не показали жодних доказів клінічно значущих небажаних взаємодій.

Лопінавір/ритонавір

У фармакологічному дослідженні супутнє застосування Роксери® 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 Роксерою та іншими інгібіторами протеази не вивчалась.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Розувастатин знижує підвищені концентрації холестерину ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів і збільшує концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Він також значно знижує концентрацію аполіпопротеїну В, холестерину ліпопротеїдів невисокої щільності (ЛПНВЩ), холестерину ЛПДНЩ, тригліцеридів ЛПДНЩ та збільшує концентрацію аполіпопротеїну А-І. Препарат Роксера® також зменшує співвідношення холестерину ЛПНЩ/холестерину ЛПВЩ, загального холестерину/холестерину ЛПВЩ та холестерину ЛПНВЩ/холестерину ЛПВЩ, а також аполіпопротеїну В/аполіпопротеїну А-І.

Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90 % максимального ефекту лікування досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Максимальні концентрації розувастатину в плазмі досягаються приблизно через 5 годин після перорального застосування. Абсолютна біодоступність становить приблизно 20 %.

Розподіл

Розувастатин екстенсивно перетворюється в печінці, яка є первинним центром синтезу холестерину та кліренсу холестерину ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Приблизно 90 % розувастатину зв'язуються з білками плазми крові, головним чином з альбуміном.

Метаболізм

Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із застосуванням гепатоцитів людини вказують на те, що розувастатин піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450 і цей метаболізм не є клінічно важливим. CYP2C9 був основним ізоферментом, що брав участь у метаболізмі, з 2С19, 3А4 та 2D6, що були задалуючені меншою мірою. Основними визначеними метаболітами є метаболіти N-дезметилу та лактону. Метаболіт N-дезметил є приблизно на 50 % менш активним, ніж розувастатин, форма лактону вважається клінічно неактивною. Розувастатин має більше ніж 90 % інгібіторної активності відносно ГМГ-КоА-редуктази, що циркулює в загальному кровообігу.

Виведення

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з фекаліями (складається з абсорбованої та неабсорбованої активної речовини), а залишок виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться у незміненому вигляді із сечею. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 20

годин. Період напіввиведення не збільшується при високому дозуванні. Геометрично середній кліренс з плазми крові становить приблизно 50 л/годину (коефіцієнт варіації 21,7 %)Як і з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, захоплення печінкою розувастатину залучає мембранний транспортер ОАТР-С. Цей транспортер є важливим для виведення розувастатину з печінки.

Лінійність

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно до збільшення дози. Немає жодної зміни за фармакокінетичними параметрами після багаторазового щоденного застосування.

Групи пацієнтів

Раса

Фармакокінетичні дослідження демонструють підвищення приблизно в 2 разиAUC та C_{max} розувастатину у пацієнтів - представників народів Азії(японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців), порівняно з пацієнтами європеоїдної раси; у індусів спостерігається збільшення приблизно в 1,3 раза середніх значень AUC та C_{max}. Фармакокінетичний аналіз групи пацієнтів не виявив жодної клінічно значущої різниці у фармакокінетиці між представниками європеоїдної та негроїдної раси.

Ниркова недостатність

Під час дослідження за участі пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок легке або помірне захворювання нирок не вплинуло на концентрацію розувастатину чи метаболіту N-дезметилу в плазмі. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація в плазмі збільшилася у 3 рази , а концентрація метаболіту N-дезметилу порівняно з відповідними показниками у здорових добровольців – у 9 разів. Концентрації розувастатину в плазмі у стабільному стані у пацієнтів, які проходять сеанси гемодіалізу, були приблизно на 50 % більшими, ніж у здорових добровольців.

Печінкова недостатність

Під час дослідження за участі пацієнтів з різним ступенем порушення функції печінки не було жодного доказу підвищення експозиції до розувастатину у пацієнтів показниками 7 та менше за класифікацією Чайлд-П'ю. Однак підвищена системна експозиція щонайменше у 2 рази спостерігалась у 2 пацієнтів з показниками 8 та 9 за класифікацією Чайлд-П'ю.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: вкрита плівковою оболонкою таблетка.

5 мг: білого кольору, круглі, дещо двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями та з гравіруванням «5» з одного боку.

10 мг: білого кольору, круглі, дещо двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями та з гравіруванням «10» з одного боку.

15 мг: білого кольору, круглі, дещо двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями та з гравіруванням «15» з одного боку.

20 мг: білого кольору, круглі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями.

30 мг: білого кольору, дещо двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки у формі капсули з насічкою з обох боків.

40 мг: білого кольору, дещо двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки у формі капсули.

***Термін придатності*.** 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла. Лікарський засіб не потребує особливих температурних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Для таблеток по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг:

по 10 таблеток у блістері, по 1, 2, 3, 6 або 9 блістерів у картонній коробці;
по 14 таблеток у блістері, по 1, 2 або 4 блістери у картонній коробці.
Для таблеток по 30 мг, 40 мг:
по 10 таблеток у блістері, по 1, 2, 3, 6 або 9 блістерів у картонній коробці;
по 7 таблеток у блістері, по 2, 4 або 8 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія.

Місцезнаходження. Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.