

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**КРЕСТОР**  
**(CRESTOR®)**

**Склад:**

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

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кальцію фосфат, кросповідон, магнію стеарат, гіпромелоза, гліцерол триацетат, титану діоксид (E171), заліза оксид червоний (E172), (заліза оксид жовтий (E172) для 5 мг).

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

**Фармакотерапевтична група.**

Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА редуктази. Код АТС C10A A07.

**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 (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*

Крестор 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, гіпертензія, низький рівень ХС-ЛПВЩ, підвищений рівень С-реактивного білка, паління або наявність у родинному анамнезі раннього розвитку ішемічної хвороби серця.

*Лікування атеросклерозу*

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

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

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

**Протипоказання.**

Пацієнтам із гіперчутливістю до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини;

пацієнтам із захворюваннями 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);

пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв);

пацієнтам із міопатією;

пацієнтам, які одночасно приймають циклоспорин;

в період вагітності та годування груддю, а також жінкам дітородного віку, які не застосовують

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

### ***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.

Крестор 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 максимального рівня 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 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 у пацієнтів літнього віку***

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

### ***Застосування у дітей***

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 вивчалися.

### ***Дозування у 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 40 мг протипоказана пацієнтам з порушенням функції

Сторінка 3 з 11. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України  
нирок помірної тяжкості. Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок застосування Крестору протипоказано у будь-яких дозах.

#### *Дозування у 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 Чайлд-П'ю. Таким пацієнтам слід проводити оцінку функції нирок. Досвід застосування препарату у пацієнтів з показником 9 балів за шкалою Чайлд-П'ю відсутній. Крестор протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки спостерігалось підвищення експозиції розувастатину, тому їм застосовувати Крестор у дозі вище 10 мг слід з обережністю.

#### *Раса*

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

#### *Дозування у 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 Крестору, зазвичай слабкі та транзиторні. Менше 4% пацієнтів, які приймали Крестор у контрольованих клінічних дослідженнях, припинили лікування через розвиток побічних реакцій.

Побічні реакції наведені далі 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 та кропив'янка

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

*Часто:* міалгія

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

#### *Загальний стан*

*Часто:* астенія

Як і у випадку з іншими інгібіторами ГМГ-КоА редуктази, частота небажаних реакцій залежить від дози.

#### *Вплив на нирки*

У пацієнтів, які застосовували Крестор, спостерігалось випадки протеїнурії, переважно каналцевого 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 зникла 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 Крестор 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 Крестору, 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 x 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; в більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим.

#### *Вплив на лабораторні показники*

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

#### *Постмаркетинговий досвід застосування:*

Окрім вищезазначеного, в постмаркетинговому періоді застосування КРЕСТОРУ були зареєстровані такі явища:

*Порушення з боку нервової системи: дуже рідко:* поліневропатія, 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 гепатобіліарного тракту: 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.

Окрім випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо у випадку 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.**

Крестор протипоказаний в період вагітності та годування груддю.

Жінки дітородного віку під час прийому Крестору 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 Крестору у дітей у віці до 10 років.

Профіль безпеки Крестору у дітей, підлітків та дорослих подібний, хоча у клінічних дослідженнях у дітей та підлітків після вправ чи значних фізичних навантажень частіше відзначали підвищення КФК > 10xВМН та м'язові симптоми, що згодом минали без переривання лікування. Проте, і для дітей, і для дорослих застереження при застосуванні Крестору однакові.

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 Крестор у високих дозах, особливо 40 мг, відзначалося випадки протеїнурії (визначеної за “тестом смужки”), переважно каналцевої 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 40 мг, функцію нирок слід перевіряти регулярно.

#### *Вплив на скелетну мускулатуру*

Ураження скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія, та рідко - рабдоміоліз спостерігалися у пацієнтів при застосуванні усіх доз препарату “Крестор”, 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 Крестору, у постмаркетинговий період 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 креатин-фосфокінази, що можуть заважати інтерпретації результатів. Якщо початкові рівні креатин-фосфокінази значно підвищені (>5x верхньої межі норми), протягом 5-7 днів необхідно зробити додатковий підтверджуючий аналіз. Якщо результат повторного аналізу підтверджує вихідний рівень >5 x верхньої межі норми, починати

лікування не слід.

#### *Перед лікуванням*

Крестор, 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 x 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 (>5xВМН) 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, Крестор 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 Крестор 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 гемфіброзил, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими засобами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні із деякими інгібіторами ГМГ-КоА редуктази, тому Крестор не рекомендовано застосовувати у комбінації із гемфіброзил. Сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні Крестору із фібратами або ніацином потрібно порівняти із потенційними ризиками при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування Крестору в дозі 40 мг та фібратів протипоказано.

Крестор 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, Крестор 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 Крестору 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 Крестору.

#### *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 інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, при застосуванні розувастатину спостерігалось зростання HbA1c та рівнів глюкози у сироватці крові. Повідомлялось про зростання частоти захворювання на діабет при застосуванні розувастатину у пацієнтів із факторами ризику розвитку діабету.

#### ***Вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами***

Дослідження з визначення впливу Крестору на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводилися. Однак з огляду на фармакодинамічні властивості, малоімовірно, що Крестор 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 форми взаємодій.***

##### *Циклоспорин*

При супутньому застосуванні Крестору та циклоспорину значення AUC розувастатину були, в середньому, в 7 разів вищими, ніж у здорових добровольців.

Одночасне застосування не впливало на плазмові концентрації циклоспорину.

При одночасному прийомі з циклоспорином спостерігалось підвищення експозиції розувастатину. Крестор у діапазоні доз 10-40 мг призначати в такій комбінації не рекомендовано.

##### *Антагоністи вітаміну К*

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, початок лікування Крестором 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 Крестору або зменшення дози, МНВ може знизитися. У таких випадках бажано відповідним чином контролювати МНВ.

##### *Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні препарати*

Одночасне застосування Крестору та гемфіброзилу призводило до 2-кратного підвищення  $C_{max}$  та АУС розувастатину. 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 Крестору 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів.

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

У пацієнтів, які одночасно приймають гемфіброзил, доза Крестору не повинна перевищувати 20 мг на добу.

#### *Езетиміб*

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

#### *Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні препарати*

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

За даними спеціальних досліджень взаємодій, значної фармакокінетичної взаємодії із 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, можливо тому, що вони здатні спричиняти міопатію і при застосуванні окремо. При супутньому застосуванні фібратів доза 40 мг. Починати терапію у таких випадках слід також із дози 5 мг.

#### *Інгібітори протеази*

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, супутнє застосування інгібіторів протеази може сильно підвищувати експозиції розувастатину. У дослідженні фармакокінетики супутнє застосування 20 мг розувастатину та комбінованого препарату двох інгібіторів протеази (400 мг лопінавіру/100 мг ритонавіру) у здорових добровольців призводило до дво- та п'ятикратного збільшення стаціонарних АУС<sub>(0-24)</sub> та  $C_{max}$  розувастатину відповідно. Тому супутнє застосування розувастатину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які застосовують інгібітори протеази, не рекомендоване.

#### *Антацидні препарати*

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

#### *Еритроміцин*

Одночасне застосування Крестору та еритроміцину знижувало АУС<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 Крестору та пероральних контрацептивів призводило до підвищення АУС 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 Крестор та ГЗТ, тому можливість взаємодії виключати не можна. Однак така комбінація широко застосовувалась у жінок в клінічних дослідженнях та переносилась добре.

#### *Інші лікарські засоби*

Виходячи з даних 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 індукуює ізоферменти цитохрому P450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Не спостерігалось



клінічно значущої взаємодії між розувастатином та флуконазолом (інгібітором СYP2C9 та СYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором СYP2A6 та СYP3A4). Супутнє застосування розувастатину з ітраконазолом (інгібітором СYP3A4) призвело до підвищення АUC розувастатину на 28%. Це невелике збільшення не розглядалось як клінічно значуще. Тому взаємодії між препаратами, пов'язаної із метаболізмом, опосередкованим цитохромом P450, не очікується.

#### *Лопінавір/ритонавір*

У фармакологічному дослідженні супутнє застосування Крестору 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 АUC<sub>(0-24)</sub> та Смах для розувастатину, відповідно. Взаємодія між Крестором 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 Крестором, через 2 тижні лікування ефект досягає 90% від максимально можливого. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні і після цього постійно триває.

#### *Клінічна ефективність*

Крестор ефективний у дорослих пацієнтів з гіперхолестеринемією з або без гіпертригліцеридемії, незалежно від раси, статі або віку, у тому числі у 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 фоні прийому препарату у дозі 10 мг рівень ХС-ЛПНЩ досягає значень < 3 ммоль/л. У пацієнтів з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які отримують Крестор у дозі 20-80 мг, спостерігається позитивна динаміка ліпідного профілю (дослідження за участі 435 пацієнтів). Після титрування до добової дози 40 мг (12 тижнів терапії) спостерігається зниження рівня ХС-ЛПНЩ на 53%. У 33% пацієнтів досягається рівень ХС-ЛПНЩ < 3 ммоль/л.

У пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які приймають Крестор у дозі 20 мг та 40 мг, середнє зниження рівня ХС-ЛПНЩ становить 22%.

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

Профілактика серцево-судинних подій: в клінічному дослідженні (JUPITER) вивчався вплив Крестору (розувастатин кальцію) на частоту виникнення основних подій, пов'язаних з атеросклеричними серцево-судинними захворюваннями, у 17 802 чоловіків (≥50 років) та жінок (≥60 років), які не мали діагнозу серцево-судинного захворювання, рівні ХС-ЛПНЩ становили <3,3 ммоль/л (130 мг/дл), а рівні високочутливого С-реактивного білка ≥2 мг/л. Розрахунковий початковий ризик розвитку ішемічної хвороби серця у досліджуваній популяції становив 11,3% протягом 10 років за Фрамінгемськими критеріями ризику; значну частину популяції склали пацієнти із гіпертензією (58%), низькими рівнями ХС-ЛПВЩ (23%), курці (16%) або особи із наявністю у сімейному анамнезі

передчасної ішемічної хвороби серця (12%). Учасники дослідження були рандомізовані в групи прийому плацебо (n=8901) або розувастатину у дозі 20 мг один раз на добу (n=8901), і за їх станом в подальшому спостерігали протягом в середньому, 2 років.

Первинна кінцева точка була комбінованою та охоплювала час до першої появи будь-якого із наступних серцево-судинних (СС) подій: серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт, нестабільна стенокардія або процедура артеріальної реваскуляризації.

Розувастатин значно знижував ризик СС подій (252 випадки у групі плацебо і 142 — у групі розувастатину) та статистично значуще ( $p < 0,001$ ) зменшував відносний ризик на 44%. Виражений ефект спостерігався протягом перших 6 місяців лікування. Зниження ризику було порівнянним у багатьох заздалегідь встановлених підгрупах різного віку, статі, раси, статусу куріння, наявності у сімейному анамнезі передчасної ІХС, індексу маси тіла, рівнів ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ або високочутливого С-реактивного білка на час залучення до дослідження. Відмічалось статистично значуще зменшення на 48% частоти комбінованої кінцевої точки СС смерті, інсульту та інфаркту міокарда (відношення ризику (ВР): 0,52, 95% ДІ: 0,40-0,68,  $p < 0,001$ ), зниження на 54% частоти фатального або нефатального інфаркту міокарда (ВР: 0,46, 95% ДІ: 0,30-0,70) та на 48% - частоти фатального чи нефатального інсульту. Загальна смертність у групі розувастатину знизилась на 20% (ВР: 0,80, 95% ДІ: 0,67- 0,97,  $p = 0,02$ ). Рівень ХС-ЛПНЩ у групі розувастатину знизився на 45% ( $p < 0,001$ ) порівняно з групою плацебо.

Профіль безпеки розувастатину у дозі 20 мг загалом був подібний до плацебо. 1,6,% учасників групи прийому розувастатину та 1,8% групи плацебо вийшли із дослідження через розвиток побічних реакцій, незалежно від їх пов'язаності з лікуванням. Частішими побічними реакціями, що призводили до припинення лікування, були: міалгія (0,3% у групі розувастатину, 0,2% у групі плацебо), абдомінальний біль (0,03% у групі розувастатину, 0,02% у групі плацебо) та висип (0,03% у групі розувастатину та 0,03% у групі плацебо). Побічні реакції, відзначенні у  $\geq 2\%$  пацієнтів та з більшою, ніж у групі плацебо, або подібною частотою, були міалгія (7,6% у групі розувастатину, 6,6% - плацебо), запор (3,3% у групі розувастатину, 3,0% - плацебо) та нудота (2,4% у групі розувастатину, 2,3% - плацебо).

### *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 Р450. Головним ізоферментом, що бере участь у метаболізмі розувастатину, є СYP2С9. Ферменти СYP2С19, СYP3А4 та СYP2D6 беруть меншу 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 незмінному 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 випадку 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*

Порівняльні дослідження фармакокінетики розувастатину у хворих азійської раси, що проживають в Азії, показали збільшення AUC (площа під кривою “концентрація-час”) та  $C_{max}$  приблизно удвічі, порівнюючи з показниками європейців, що проживають в Європі та Азії. Впливу генетичних факторів та факторів навколишнього середовища на отримані відмінності у фармакокінетичних параметрах не виявлено. Фармакокінетичний аналіз серед різних етнічних груп не виявив клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці серед європейців та темношкірих пацієнтів.

*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*

Серед хворих з різними ступенями печінкової недостатності не виявлено збільшення періоду напіввиведення розувастатину у пацієнтів з балом 7 та нижче за шкалою Чайлд-Пью. Однак у двох пацієнтів з балами 8 та 9 за шкалою Чайлд-Пью спостерігалось подовження періоду напіввиведення щонайменше удвічі. Досвід застосування розувастатину у пацієнтів з балом вище 9 за шкалою Чайлд-Пью відсутній.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки 5 мг – круглі (діаметр приблизно 7 мм), двоопуклі, вкриті оболонкою, жовтого кольору, з гравіруванням «ZD4522 5» на одному боці та пласкі з іншого; таблетки 10 мг – круглі (діаметр приблизно 7 мм), двоопуклі рожевого кольору, вкриті оболонкою, з гравіруванням “ZD4522 10” на одному боці та пласкі з іншого; таблетки 20 мг – круглі (діаметр приблизно 9,1 мм), двоопуклі рожевого кольору, вкриті оболонкою з гравіруванням “ZD4522 20” на одному боці; таблетки 40 мг – овальні, двоопуклі рожевого кольору, вкриті оболонкою, з гравіруванням “ZD4522” на одному боці та “40” на іншому (розмір 11,5x7,1 мм).

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30°C.

**Упаковка.** 14 таблеток у блістері, 2 блістери в картонній коробці (5, 10 та 20 мг); 7 таблеток у блістері, 4 блістери в картонній коробці (40 мг).

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АйПіЕр Фармасьютикалс Інк., Пуерто-Ріко, США/  
IPR Pharmaceuticals Inc., Puerto Rico, USA.

**Місцезнаходження.** Карр 188 Лоте 17, Сан Ісідоро Індастріал Парк, п/с 1624 Канованас, Пуерто-Ріко, ПР 00729/Carr 188 Lote 17, San Isidoro Industrial Park, PO Box 1624 Canovanas, Puerto Rico, PR 00729.