

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

РОЗУВАСТАТИН ІС

Склад:

діюча речовина: rosuvastatin;

1 таблетка містить розувастатину кальцію 5,2 мг (у перерахунку на розувастатин 5 мг) або розувастатину кальцію 10,4 мг (у перерахунку на розувастатин 10 мг), або розувастатину кальцію 20,8 мг (у перерахунку на розувастатин 20 мг), або розувастатину кальцію 41,6 мг (у перерахунку на розувастатин 40 мг);

допоміжні речовини: MicroseLac[®] 100 (лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна), кальцію гідрофосфат дигідрат, кросповідон, натрію гідрокарбонат, магнію стеарат, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), титану діоксид (Е 171), триацетин, полісорбат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин. Код АТХ С10А А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Розувастатин є селективним та конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що визначає швидкість реакції та перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А на мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, організм для зменшення рівнів холестерину.

Розувастатин збільшує кількість рецепторів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, та пригнічує печінковий синтез ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), таким чином зменшуючи загальну кількість частинок ЛПДНЩ та ЛПНЩ.

Фармакодинамічні ефекти

Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ) і підвищує рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він також зменшує рівні аполіпопротеїну В (АпоВ), ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень аполіпопротеїну А-І (АпоА-І). Розувастатин також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та АпоВ/АпоА-І.

Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування препарату, 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект зазвичай досягається через 4 тижні та триває надалі.

Клінічна ефективність та безпека

Розувастатин ефективний у лікуванні дорослих із гіперхолестеринемією – із гіпертригліцеридемією або без неї – незалежно від раси, статі чи віку, а також пацієнтів особливих груп, таких як хворі на діабет або пацієнти із сімейною гіперхолестеринемією.

Повідомлялося, що приблизно у 80 % пацієнтів із гіперхолестеринемією типу Іа та Іб (середній початковий рівень ХС-ЛПНЩ приблизно 4,8 ммоль/л), які приймали розувастатин у дозі 10 мг, вдалося досягти нормативних цільових рівнів ХС-ЛПНЩ, встановлених Європейським товариством атеросклерозу (ЕАС; 1998) (< 3 ммоль/л).

У пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які приймали розувастатин у дозах від 20 до 80 мг за схемою посиленого титрування дози, відзначався сприятливий вплив препарату на показники ліпідів та досягнення цільових рівнів при всіх дозах. Після титрування

до добової дози 40 мг (12 тижнів лікування) ХС-ЛПНЩ знизився на 53 %. У 33 % пацієнтів було досягнуто нормативних рівнів ХС-ЛПНЩ за EAS (< 3 ммоль/л).

Повідомлялося про результати дослідження відповіді на застосування розувастатину у дозах 20-40 мг за схемою посиленого титрування дози у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. У загальній популяції рівень ХС-ЛПНЩ знизився в середньому на 22 %.

При застосуванні розувастатину у комбінації з фенофібратом спостерігався адитивний ефект щодо зниження рівня тригліцеридів. При комбінованому застосуванні розувастатину та ніацину (нікотинової кислоти) спостерігався адитивний ефект щодо підвищення рівнів ХС-ЛПВЩ (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів віком 45-70 років із низьким ризиком ішемічної хвороби серця (визначеним як ризик за Фрамінгемською шкалою < 10 % протягом 10 років), середнім значенням ХС-ЛПНЩ 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), але із субклінічним атеросклерозом (визначеним за збільшенням товщини комплексу інтима-медія сонної артерії – ТКІМСА), які застосовували розувастатин у дозі 40 мг 1 раз на добу протягом 2 років, спостерігалася значне сповільнення прогресування максимальної ТКІМСА у 12 точках сонної артерії порівняно із плацебо. Прямої кореляції між зменшенням ТКІМСА та зниженням ризику порушень з боку серцево-судинної системи продемонстровано не було. До даного дослідження були залучені пацієнти із низьким ризиком ішемічної хвороби серця, які не є представниками цільової популяції застосування розувастатину у дозі 40 мг. Дозу 40 мг слід призначати лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних розладів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Повідомлялося, що застосування розувастатину як засобу первинної профілактики значних атеросклеротичних серцево-судинних захворювань у дозі 20 мг 1 раз на добу протягом 2 років чоловікам (≥ 50 років) та жінкам (≥ 60 років) приводило до зменшення концентрації холестерину-ЛПНЩ майже вдвічі порівняно із плацебо.

Діти

Повідомлялося, що у пацієнтів віком 10-17 років (на II-V стадії розвитку за Таннером, дівчата, у яких менструації почалися щонайменше 1 рік тому) із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які протягом 12 тижнів отримували розувастатин у дозі 5, 10 або 20 мг на добу із подальшим 40-тижневим періодом відкритого титрування дози розувастатину, рівень ХС-ЛПНЩ зменшився на 38,3 %, 44,6 % та 50,0 % відповідно у групах прийому розувастатину у дозі 5, 10 та 20 мг порівняно із 0,7 % у групі плацебо. Наприкінці 40-тижневого періоду відкритого титрування дози для досягнення цільового рівня (максимальна доза становила 20 мг 1 раз на добу) у 40,5 % пацієнтів вдалося досягти цільового рівня ХС-ЛПНЩ менше 2,8 ммоль/л. Після 52 тижнів досліджуваного лікування не було виявлено жодного впливу на ріст, масу, індекс маси тіла (ІТМ) або статеве дозрівання (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування дітям обмежений, і довготривалі ефекти розувастатину (>1 року) на статеве дозрівання невідомі.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Максимальна концентрація (C_{\max}) розувастатину у плазмі крові досягається приблизно через 5 годин після перорального застосування. Абсолютна біодоступність становить приблизно 20 %.

Розподіл

Розувастатин значним чином захоплюється печінкою, яка є основним місцем синтезу холестерину та кліренсу ХС-ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Близько 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми крові, переважно з альбуміном.

Метаболізм

Розувастатин зазнає обмеженого метаболізму (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із використанням гепатоцитів людини свідчать, що розувастатин є непрофільним субстратом для метаболізму, опосередкованого ферментами цитохрому P450. Основним задіяним ізоферментом є CYP2C9, дещо меншу роль відіграють 2C19, 3A4 та 2D6. Основними

визначеними метаболітами є N-десметиловий та лактоновий метаболіти. N-десметил-метаболіт приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактоновий метаболіт вважається клінічно неактивним. На розувастатин припадає більше 90 % активності циркулюючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.

Виведення

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незмінену стані з калом (разом всмоктана та невсмоктана діюча речовина), решта виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться із сечею у незмінену вигляді. Період напіввиведення із плазми крові становить приблизно 19 годин і не збільшується при підвищенні дози. Середнє геометричне значення кліренсу розувастатину із плазми крові становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації – 21,7 %). Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, печінкове захоплення розувастатину відбувається за участю мембранного транспортера ОАТР-С, який відіграє важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно дозі. При багаторазовому щоденному застосуванні параметри фармакокінетики не змінюються.

Особливі групи пацієнтів

Вік та стать

Не спостерігалось клінічного значущого впливу віку або статі на фармакокінетику розувастатину у дорослих. Фармакокінетика розувастатину у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була подібною до фармакокінетики у дорослих добровольців.

Раса

Дослідження фармакокінетики виявили, що у пацієнтів монголоїдної раси (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців) медіанні значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) та C_{max} приблизно вдвічі вищі, ніж у представників європеїдної раси; у індійців медіанні значення AUC та C_{max} підвищені приблизно в 1,3 раза. Аналіз популяційної фармакокінетики не виявив клінічно значущої різниці між пацієнтами європеїдної та негроїдної рас.

Порушення функції нирок

У дослідженні за участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок змін плазмових концентрацій розувастатину або N-десметил-метаболіту в осіб зі слабкою чи помірною недостатністю відзначено не було. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) плазмові концентрації розувастатину були в 3 рази, а рівні N-десметил-метаболіту в 9 разів вищими, ніж у здорових добровольців. Рівноважні плазмові концентрації розувастатину у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, були приблизно на 50 % вищими, ніж у здорових добровольців.

Порушення функції печінки

У дослідженні пацієнтів із різним ступенем порушення печінкової функції ознак підвищеної експозиції розувастатину не було виявлено у пацієнтів, стан яких оцінювався у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю. Однак у двох пацієнтів з балами 8 та 9 за шкалою Чайлда-П'ю системна експозиція була щонайменше вдвічі вища, ніж у пацієнтів із меншими балами. Досвід застосування розувастатину пацієнтам, стан яких оцінюється у більше ніж 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю, відсутній.

Генетичний поліморфізм

Розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у тому числі розувастатину, відбувається за участю транспортних білків ОАТР1В1 та BCRP. У пацієнтів із генетичним поліморфізмом SLCO1B1 (ОАТР1В1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. Індивідуальний поліморфізм SLCO1B1 с.521СС та ABCG2 с.421АА асоційований з підвищенням експозиції (AUC) розувастатину порівняно із генотипами SLCO1B1 с.521ТТ або ABCG2 с.421СС. Спеціальне генотипування в клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам із таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу розувастатину.

Діти

Фармакокінетичні параметри у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 10 до 17 років повністю не визначені. Невелике дослідження фармакокінетики розувастатину (у формі таблеток) за участю пацієнтів дитячого віку показало, що експозиція препарату у дітей подібна до експозиції у дорослих пацієнтів. Також результати свідчать, що значних відхилень пропорційно дозам не очікується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії

Дорослим та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (типу Іа, у тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (типу Ів) як доповнення до дієти, коли дотримання дієти та застосування інших немедикаментозних засобів (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) є недостатнім.

При гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших ліпідознижувальних засобів лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або у разі, коли таке лікування є недоречним.

Профілактика серцево-судинних порушень

Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення (див. розділ «Фармакологічні властивості»), як доповнення до корекції інших факторів ризику.

Противоказання.

Гіперчутливість до розувастатину або до будь-якого іншого компонента препарату.

Захворювання печінки в активній фазі, у тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці, що в 3 рази перевищує верхню межу норми (ВМН).

Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Міопатія.

Одночасне застосування комбінації софосбувір/велпатасвір/воксілапревір.

Одночасне застосування циклоспорину.

Період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції, та дітям віком до 10 років.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать:

- помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності на фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;
- зловживання алкоголем;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові;
- належність до монголоїдної раси;
- супутнє застосування фібратів (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив супутніх препаратів на розувастатин

Інгібітори транспортних білків

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, у тому числі печінкового транспортера захоплення ОАТР1В1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування розувастатину із лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові та збільшення

ризикую міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», див. таблицю).

Циклоспорин

У період супутнього застосування розувастатину та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю). Розувастатин протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»). Супутнє застосування не впливало на концентрацію циклоспорину у плазмі крові.

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати експозицію розувастатину (див. таблицю). Наприклад, у дослідженні фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та C_{max} розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування розувастатину та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози розувастатину з огляду на очікуване зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», див. таблицю).

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби

Одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу призводило до зростання AUC та C_{max} розувастатину в 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»).

Зважаючи на дані спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижувальні дози ніацину (≥ 1 г/добу) збільшують ризик міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, ймовірно, за рахунок того, що вони можуть спричиняти міопатію, коли їх застосовують окремо. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід починати терапію з дози 5 мг.

Езетиміб

Одночасне застосування розувастатину у дозі 10 мг та езетимібу у дозі 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 рази (див. таблицю). Не можна виключати фармакодинамічної взаємодії між розувастатином та езетимібом, що може призвести до небажаних явищ (див. розділ «Особливості застосування»).

Антацидні препарати

Одночасне застосування розувастатину із суспензіями антацидів, що містять гідроксид алюмінію або магнію, знижувало концентрацію розувастатину у плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект був менш вираженим у разі застосування антацидних засобів через 2 години після застосування розувастатину. Клінічну значущість цієї взаємодії не вивчали.

Еритроміцин

Одночасне застосування розувастатину та еритроміцину знижувало AUC розувастатину на 20 %, а C_{max} – на 30 %. Ця взаємодія може бути спричинена посиленою перистальтикою кишечника внаслідок дії еритроміцину.

Ферменти цитохрому P450

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не індукуює ізоферменти цитохрому P450. Окрім цього, розувастатин є неспецифічним субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого P450, не очікується. Не спостерігалося клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину (див. таблицю)

При необхідності застосування розувастатину з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозицію розувастатину, дозу розувастатину потрібно скоригувати. Якщо

очікується, що експозиція (AUC) розувастатину зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування розувастатину слід починати з дози 5 мг 1 раз на добу. Максимальну добову дозу розувастатину слід скоригувати таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала експозицію, що відзначається при прийомі дози 40 мг/добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із ним; наприклад, при застосуванні з гемфіброзілом доза розувастатину становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні із комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення експозиції в 3,1 раза). Якщо очікується, що експозиція розувастатину зросте менше ніж в 2 рази, початкову дозу розувастатину знижувати не потрібно, але слід дотримуватися обережності при підвищенні дози розувастатину до дози, що перевищує 20 мг.

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину (AUC; в порядку зменшення величини) за опублікованими даними клінічних досліджень

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Збільшення AUC розувастатину в 2 рази або більше ніж в 2 рази		
Софосбувір/велпатасвір/воксілапревір (400 мг/100 мг/100 мг) + воксілапревір (100 мг) 1 раз на добу, 15 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 7,4 раза
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
Даролутамід 600 мг 2 рази на добу, 5 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 5,2 раза
Регорафеніб 160 мг 1 раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Велпатасвір 100 мг 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Омбігасвір 25 мг/паритапревір 150 мг/ ритонавір 100 мг 1 раз на добу/ дасабувір 400 мг 2 рази на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 раза
Гразопревір 200 мг/елбасвір 50 мг 1 раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 раза
Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу, 7 днів	5 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 17 днів	20 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг одноразова навантажувальна доза, потім 75 мг протягом 24 годин	20 мг, одноразова доза	↑ 2,0 рази
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Збільшення AUC розувастатину менш ніж в 2 рази		
Елтромбопаг 75 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раза
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза

Дронедарон 400 мг 2 рази на добу	Не відомо	↑ 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза **
Езетиміб 10 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раза **
Зниження AUC розувастатину		
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ 20 %
Байкалін 50 мг 3 рази на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ 47 %

* Дані, представлені як зміна в х разів, являють собою співвідношення між застосуванням розувастатину у комбінації та окремо. Дані, представлені у вигляді % зміни, являють собою % різницю відносно показників при застосуванні розувастатину окремо.

Збільшення позначено значком ↑, зменшення – ↓.

** Повідомляли про декілька досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину, в таблиці зазначено найбільш значуще співвідношення.

Клінічно значущого впливу на AUC розувастатину не мають такі лікарські засоби/комбінації: алеглітазар 0,3 мг, 7 днів; фенофібрат 67 мг 3 рази на добу, 7 днів; флуконазол 200 мг 1 раз на добу, 11 днів; фозампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 8 днів; кетоконазол 200 мг 2 рази на добу, 7 днів; рифампін 450 мг 1 раз на добу, 7 днів; силімарин 140 мг 3 рази на добу, 5 днів.

Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби

Антагоністи вітаміну К

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування розувастатину або при підвищенні його дози у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К (наприклад варфарин або інший кумариновий антикоагулянт), можливе підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Припинення застосування розувастатину або зменшення його дози може привести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення рівнів в плазмі крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно застосовують розувастатин та ГЗТ, немає, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак комбінація широко застосовувалася жінкам в рамках клінічних досліджень і переносилася добре.

Інші лікарські засоби

Дигоксин

За даними спеціальних досліджень клінічно значущої взаємодії із дигоксином не очікується.

Фузидова кислота

Досліджень взаємодії розувастатину з фузидовою кислотою не проводили. Ризик розвитку міопатії, у тому числі рабдоміолізу, може бути збільшений через супутнє застосування препаратів фузидової кислоти системної дії зі статинами. Механізм даної взаємодії (або фармакодинамічної, або фармакокінетичної, або одночасно обох видів взаємодії) поки не з'ясований. Були повідомлення про випадки виникнення рабдоміолізу (у тому числі з летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували таку комбінацію лікарських засобів. Якщо застосування препарату фузидової кислоти системної дії є необхідним, лікування розувастатином слід припинити на весь період лікування фузидовою кислотою (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Дослідження взаємодії проводили лише у дорослих. Ступінь взаємодії у дітей невідомий.

Особливості застосування.

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які лікувалися вищими дозами розувастатину, зокрема 40 мг, і у більшості випадків була тимчасовою або переривчастою. Протеїнурія не була передвісником гострої або прогресуючої хвороби нирок (див. розділ «Побічні реакції»). Частота повідомлень про серйозні явища з боку нирок у постмаркетингових дослідженнях розувастатину вища при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають розувастатин у дозі 40 мг, слід регулярно перевіряти функцію нирок у ході спостереження.

Вплив на скелетну мускулатуру

Порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та зрідка рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які приймали розувастатин у будь-яких дозах, особливо більше 20 мг. Дуже рідко випадки рабдоміолізу відзначалися при застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Не можна виключати можливість фармакодинамічної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота повідомлень про випадки рабдоміолізу, пов'язаного із застосуванням розувастатину, у постмаркетинговому періоді вища при застосуванні дози 40 мг.

Рівень креатинінази

Рівень креатинінази (КК) не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або за наявності можливих альтернативних причин підвищення КК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо вихідний рівень КК значно підвищений (> 5 разів вище ВМН), протягом 5–7 днів необхідно зробити повторний аналіз, щоб підтвердити результати. Якщо результати повторного аналізу підтверджують, що вихідне значення КК більше ніж в 5 разів перевищує ВМН, застосування лікарського засобу починати не слід.

Перед початком лікування

Розувастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать:

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових захворювань м'язів;
- наявність в анамнезі міотоксичності на фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;
- зловживання алкоголем;
- вік > 70 років;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня розувастатину у плазмі (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»);
- супутнє застосування фібратів.

У таких пацієнтів пов'язаний із лікуванням ризик потрібно оцінювати, порівнюючи з очікуваною користю; також рекомендується клінічний моніторинг. Якщо вихідний рівень КК значно підвищений ($> 5 \times$ ВМН), лікування починати не слід.

В період лікування

Пацієнтів слід проінформувати про необхідність негайно повідомити лікаря про м'язовий біль, слабкість або судоми невідомої етіології, що з'явилися, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або лихоманкою. У таких пацієнтів потрібно вимірювати рівень КК. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо рівень КК значно підвищений ($> 5 \times$ ВМН) або якщо симптоми з боку м'язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівні КК $\leq 5 \times$ ВМН). У разі зникнення симптомів та нормалізації рівня КК можна поновити терапію розувастатином або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази

у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярно перевіряти рівень КК у асимптоматичних пацієнтів немає потреби. Дуже рідко повідомляли про випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, у тому числі розувастатином. Клінічними проявами ІОНМ є слабкість проксимальних м'язів та підвищення рівня КК у сироватці, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

У клінічних дослідженнях не було отримано доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин та супутні лікарські засоби. Однак підвищення частоти міозиту та міопатії відзначалося у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фіброевої кислоти, у тому числі гемфіброзилем, циклоспорином, ніацином, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Тому застосовувати розувастатин у комбінації із гемфіброзилем не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні розувастатину у комбінації із фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно із потенційними ризиками, пов'язаними із застосуванням таких комбінацій. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібрата (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Розувастатин не слід застосовувати супутньо з препаратами фузидової кислоти системної дії або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. У пацієнтів, у яких застосування препаратів фузидової кислоти вважається життєво необхідним, лікування статинами слід припинити на весь період лікування фузидовою кислотою. Повідомляли про випадки рабдоміолізу (у тому числі декілька смертельних випадків) у пацієнтів, які отримували комбінацію фузидової кислоти та статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтів слід проінформувати про необхідність негайного звернення по медичну допомогу, якщо вони відчують будь-які симптоми м'язової слабкості, болю або хворобливої чутливості. Терапію статинами можна поновити через 7 днів після прийому останньої дози фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли є необхідною тривала терапія препаратами фузидової кислоти системної дії, наприклад, для лікування тяжких інфекційних захворювань, необхідність одночасного застосування розувастатину та фузидової кислоти повинна розглядатися у кожному конкретному випадку та здійснюватися під ретельним медичним контролем.

Розувастатин не слід застосовувати пацієнтам із гострими, серйозними станами, що свідчать про міопатію або можливість розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (такими як сепсис, гіпотензія, масштабне хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади 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 в анамнезі захворювання печінки.

Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком лікування та через 3 місяці потому. Застосування розувастатину слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці більше ніж в 3 рази перевищує верхню межу норми. Частота повідомлень про серйозні явища з боку печінки (переважно про підвищення рівня трансаміназ печінки) у постмаркетинговому періоді вища при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, зумовленою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, слід спочатку вилікувати основну хворобу, перш ніж починати терапію розувастатином.

У постмаркетинговому періоді застосування розувастатину зрідка повідомляли про випадки печінкової недостатності, у тому числі із летальним наслідком, у пацієнтів, які приймали статини, зокрема розувастатин. Якщо на тлі лікування розувастатином розвивається серйозне ураження печінки з клінічною симптоматикою та/або гіпербілірубінемією або жовтяницею, слід негайно припинити застосування розувастатину. Якщо інших причини не виявлено, не слід поновлювати лікування розувастатином.

Расова належність

Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси приблизно в 2 рази порівняно з представниками європеїдної раси (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

Інгібітори протеази

Підвищену системну експозицію розувастатину спостерігали у осіб, які застосовували розувастатин супутньо із різними інгібіторами протеази у комбінації з ритонавіром. Слід оцінити як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою розувастатину у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози розувастатину у цієї групи пацієнтів. Одночасне застосування розувастатину з деякими інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза розувастатину не скоригована (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Непереносимість лактози

Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Інтерстиціальна хвороба легень

Під час застосування деяких статинів, особливо при тривалому лікуванні, повідомляли про виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легень (див. розділ «Побічні реакції»). До проявів цієї хвороби можна віднести задишку, непродуктивний кашель та загальне погіршення стану (підвищена втомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). У разі підозри на інтерстиціальну хворобу легень застосування статинів слід припинити.

Цукровий діабет

Деякі факти свідчать, що статини, як клас, підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів, яким загрожує високий ризик розвитку цукрового діабету у майбутньому, можуть спричиняти гіперглікемію такого рівня, за якого необхідне належне лікування цукрового діабету. Цю загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, і тому вона не має бути підставою для припинення терапії статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6–6,9 ммоль/л, індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно із національними керівництвами.

У клінічному дослідженні застосування розувастатину як засобу первинної профілактики значних атеросклеротичних серцево-судинних захворювань у дозі 20 мг 1 раз на добу протягом 2 років чоловікам (≥ 50 років) та жінкам (≥ 60 років) зареєстрована загальна частота цукрового діабету становила 2,8 % у групі прийому розувастатину та 2,3 % – у групі плацебо, переважно у пацієнтів із рівнем глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Діти

Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ та вторинних характеристик статевого дозрівання за Таннером у дітей віком від 10 до 17 років, які приймали розувастатин, обмежена періодом тривалістю 1 рік. Повідомляли, що після 52 тижнів досліджуваного лікування жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Досвід клінічних досліджень застосування лікарського засобу дітям та підліткам обмежений, і довготривалі ефекти застосування розувастатину (>1 рік) на статеве дозрівання невідомі.

У клінічному дослідженні у дітей та підлітків, які приймали розувастатин протягом 52 тижнів, підвищення рівня КК > 10 × ВМН та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше порівняно з такими у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Розувастатин протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати належні засоби контрацепції.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину відіграють істотну роль у розвитку плода, потенційний ризик від пригнічення ГМГ-КоА-редуктази перевищує користь

від застосування препарату у період вагітності. Дані досліджень на тваринах щодо токсичного впливу на репродуктивну функцію обмежені. Якщо пацієнтка завагітніє у період застосування цього препарату, лікування слід негайно припинити.

Оскільки інший лікарський засіб цього класу потрапляє у грудне молоко людини та враховуючи, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази можуть спричиняти серйозні небажані реакції у немовлят, жінкам, які потребують лікування розувастатином, слід рекомендувати утриматися від годування груддю. Розувастатин потрапляє у грудне молоко тварин. Даних щодо проникнення розувастатину у грудне молоко у людини немає (див. розділ «Протипоказання»).

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

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

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої він повинен дотримуватися і протягом лікування. Дозу слід підбирати індивідуально залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, керуючись рекомендаціями поточних загальноприйнятих керівництв.

Препарат Розувастатин ІС можна приймати у будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.

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 переведених на прийом розувастатину з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. При виборі початкової дози слід враховувати рівні холестерину у кожного окремого пацієнта та ризик серцево-судинних порушень у майбутньому, а також ймовірність розвитку небажаних реакцій. За необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні (див. розділ «Фармакологічні властивості»). З огляду на те, що на фоні застосування препарату у дозі 40 мг небажані реакції виникають частіше, ніж при менших дозах (див. розділ «Побічні реакції»), остаточно титрувати дозу до 40 мг варто лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних порушень (зокрема пацієнтам із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти мети лікування при застосуванні дози 20 мг і які перебуватимуть під регулярним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»). На початку прийому препарату у дозі 40 мг рекомендований нагляд лікаря.

Профілактика серцево-судинних порушень

У дослідженні зниження ризику порушень з боку серцево-судинної системи розувастатин застосовували у дозі 20 мг на добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Діти

Застосування препарату дітям має проводити лише спеціаліст.

Діти віком від 10 до 17 років (хлопчики на стадії розвитку II та вище за Таннером та дівчата, в яких менструації почалися щонайменше рік тому)

Звичайна початкова добова доза для дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5 мг на добу. Препарат приймають перорально зазвичай у дозах від 5 мг до 20 мг 1 раз на добу. Підвищувати дозу слід відповідно до індивідуальної відповіді дитини на лікування та переносимості препарату, дотримуючись рекомендацій щодо лікування дітей (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії розувастатином дітям слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом лікування. Безпека та ефективність розувастатину у дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджувалися.

Таблетки по 40 мг не застосовують дітям.

Діти віком до 10 років

Досвід лікування дітей віком до 10 років обмежений застосуванням розувастатину невеликій кількості пацієнтів (віком від 8 до 10 років) із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. Таким чином, препарат не рекомендується застосовувати дітям віком до 10 років.

Пацієнти літнього віку

Рекомендована початкова доза для пацієнтів віком > 70 років становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Інша корекція дози з огляду на вік не потрібна.

Пацієнти із нирковою недостатністю

Пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна. Рекомендована початкова доза для пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок. Застосування розувастатину пацієнтам із тяжкими порушеннями ниркової функції протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти із порушеннями функції печінки

У пацієнтів із порушеннями печінки, що оцінювалися у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не спостерігалось. Однак у пацієнтів із порушеннями у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю системна експозиція зростала (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У таких пацієнтів доцільною є оцінка функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування розувастатину пацієнтам, які набрали більше 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю, відсутній. Розувастатин протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній фазі (див. розділ «Протипоказання»).

Раса

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція розувастатину (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»). Рекомендована початкова доза для пацієнтів азіяцького походження становить 5 мг; доза 40 мг таким пацієнтам протипоказана.

Генетичний поліморфізм

Певні типи генетичного поліморфізму можуть призводити до підвищення експозиції розувастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Пацієнтам із відомою наявністю таких типів поліморфізму рекомендується застосовувати меншу добову дозу розувастатину.

Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії

Рекомендована початкова доза для пацієнтів із факторами ризику розвитку міопатії становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Доза 40 мг протипоказана деяким із таких пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування

Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (у тому числі рабдоміолізу) зростає при супутньому застосуванні розувастатину із певними лікарськими засобами, що можуть підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі внаслідок взаємодії із цими транспортними білками (наприклад циклоспорином та певними інгібіторами протеази, у тому числі комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). По можливості, слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів та у разі необхідності, тимчасово перервати терапію розувастатином. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із розувастатином уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкоригувати дозу розувастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Препарат не застосовують дітям віком до 10 років (див. розділ «Протипоказання», «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Специфічного лікування передозування немає. Лікування має бути симптоматичним, у разі

необхідності слід вживати підтримувальних заходів. Потрібно проводити моніторинг функції печінки та рівнів креатинкінази. Користь гемодіалізу є малоймовірною.

Побічні реакції.

Небажані реакції, що відзначаються при застосуванні розувастатину, зазвичай легкі та тимчасові. За даними клінічних досліджень та великого досвіду післяреєстраційного застосування нижче наведено профіль небажаних реакцій, пов'язаних з застосуванням розувастатину. Небажані реакції класифіковано за частотою та системно-органими класами (СОК).

За частотою небажані реакції розподілено таким чином: часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$), невідомої частоти (неможливо оцінити за наявними даними).

З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; дуже рідко – поліневропатія, втрата пам'яті; частота невідома – периферична невропатія, розлади сну (у тому числі безсоння та нічні кошмари).

З боку психіки: частота невідома – депресія.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – запор, нудота, абдомінальний біль; рідко – панкреатит; частота невідома – діарея.

З боку гепатобілярної системи: рідко – підвищення рівня печінкових трансаміназ; дуже рідко – жовтяниця, гепатит.

З боку ендокринної системи: часто – цукровий діабет [частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі)].

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: частота невідома – кашель, задишка.

З боку системи крові та лімфатичної системи: рідко – тромбоцитопенія.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – свербіж, висип, кропив'янка; частота невідома – синдром Стівенса–Джонсона.

З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини: часто – міалгія; рідко – міопатія (у тому числі міозит), рабдоміоліз, вовчако-подібний синдром, розрив м'язів; дуже рідко – артралгія; частота невідома – порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами, імуноопосередкована некротизуюча міопатія.

З боку нирок та сечовидільної системи: дуже рідко – гематурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: дуже рідко – гінекомастія.

Загальні розлади: часто – астенія; частота невідома – набряк.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота небажаних реакцій має тенденцію залежати від дози.

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували розувастатин. Зміни вмісту білка у сечі від 0 або слідів до значення ++ або більше спостерігалися у $< 1\%$ пацієнтів у деяких часових точках при застосуванні розувастатину у дозах 10 та 20 мг і у приблизно 3 % – у дозі 40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту білка у сечі від 0 або слідів до значення + спостерігалася при застосуванні розувастатину у дозі 20 мг. У більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень на сьогодні не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На тлі застосування розувастатину відзначали випадки гематурії; за даними клінічних досліджень частота їх незначна.

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (зокрема міозит) та зрідка рабдоміоліз, у тому числі із гострою нирковою недостатністю, відзначали при застосуванні розувастатину у будь-яких дозах, особливо > 20 мг.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозозалежне зростання рівня креатинкінази; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівень КК підвищений ($> 5 \times \text{ВМН}$), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив на печінку

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

На тлі застосування деяких статинів відзначали такі небажані явища як розлад статевої функції; окремі випадки інтерстиціальної хвороби легень, особливо при тривалому застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота повідомлень про рабдоміоліз, серйозні порушення з боку нирок та печінки (переважно підвищення активності печінкових трансаміназ) більша при застосуванні розувастатину у дозі 40 мг.

Діти

Підвищення рівня креатинкінази $> 10 \times \text{ВМН}$ та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше у 52-тижневому клінічному дослідженні за участю дітей та підлітків порівняно із дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей був подібним до такого у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Прохання до медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції згідно національної системи повідомлень з метою здійснення контролю за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км. Старокиївської дороги, 40-А.