ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЛІВАС 10

(CLIVAS 10)

КЛІВАС 20

(CLIVAS 20)

***Склад*:**

діюча речовина: розувастатин;

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

допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, магнію гідроксид, кальцію карбонат, натрію карбонат безводний, кремнію діоксид (колоїдний гідрофобний), кремнію діоксид колоїдний водний, магнію стеарат;

суміш для плівкового покриття: заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, з двоопуклою поверхнею, покриті плівковою оболонкою рожевого кольору, з рискою.

Фармакотерапевтична група. Ліпідомодифікуючі засоби. Ліпідомодифікуючі засоби, прості. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин.

Код АТХ С10А А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Механізм дії

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

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

Фармакодинамічна дія

Розувастатин зменшує підвищений рівень холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), збільшує рівень холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він зменшує кількість аполіпопротеїну В (апоВ), ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень аполіпопротеїну А-І (апоА-І) (таблиця 1), зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ та ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення АпоВ/АпоА-І.

Таблиця 1

Відповідь на дозу у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу IIa та IIb

(відкоригована середня відсоткова зміна порівняно з вихідним рівнем)

Доза	N	ХС-ЛПНЩ	Загальний ХС	ХС-ЛПВЩ	ТГ	ХС-неЛПВЩ	апоВ	апоА-І
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтичний ефект проявляється протягом 1 тижня після початку терапії розувастатином, через 2 тижні лікування ефект досягає 90 % максимально можливого. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та триває надалі.

Клінічна ефективність

Розувастатин ефективний для дорослих пацієнтів з гіперхолестеринемією з або без гіпертригліцеридемії незалежно від раси, статі або віку, а також у пацієнтів особливих груп, таких як хворі на цукровий діабет або пацієнти із сімейною гіперхолестеринемією.

Відомо, що за об’єднаними даними досліджень фази III розувастатин ефективно знижував рівні холестерину у більшості пацієнтів із гіперхолестеринемією типу IIa та IIb (середній початковий рівень ХС-ЛПНЩ приблизно 4,8 ммоль/л) до цільових значень, встановлених визнаним керівництвом Європейського товариства атеросклерозу (EAS; 1998); приблизно у 80 % пацієнтів, які приймали лікарський засіб у дозі 10 мг, вдалося досягти нормативних цільових рівнів ХС-ЛПНЩ за EAS (<3 ммоль/л).

У великому дослідженні 435 пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією приймали розувастатин у дозах від 20 до 80 мг за схемою посиленого титрування дози. Сприятливий вплив лікарського засобу на показники ліпідів та досягнення цільових рівнів відзначали 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).

Відомо, що у відкритому дослідженні посиленого титрування доз відповідь на застосування розувастатину у дозах 20–40 мг вивчалася у 42 пацієнтів (включаючи 8 дітей) із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. У загальній популяції рівень ХС-ЛПНЩ знизився в середньому на 22 %.

У клінічних дослідженнях за участю обмеженої кількості пацієнтів спостерігався адитивний ефект розувастатину на зниження рівня тригліцеридів при застосуванні у комбінації з фенофібратом та на підвищення рівнів ХС-ЛПВЩ при застосуванні у комбінації з ніацином (див. розділ «Особливості застосування»).

У багатоцентровому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні (METEOR) 984 пацієнти 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)) були рандомізовані до двох груп та приймали один раз на добу або 40 мг розувастатину, або плацебо протягом 2 років. Порівняно із плацебо розувастатин значно сповільнював прогресування максимальної ТКІМСА у 12 точках сонної артерії на -0,0145 мм/рік [95 % довірчий інтервал -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Зміна порівняно з вихідним рівнем становила -0,0014 мм/рік (-0,12 %/рік (статистично незначуща)) у групі розувастатину порівняно із прогресуванням 0,0131 мм/рік (1,12%/рік (p<0,0001)) у групі плацебо. Прямої кореляції між зменшенням ТКІМСА та зниженням ризику серцево-судинних подій продемонстровано не було. До дослідження METEOR були залучені пацієнти з 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»).

В інтервенційному дослідженні розувастатину з метою обґрунтування застосування статинів як засобу первинної профілактики (JUPITER) вплив розувастатину на частоту значних атеросклеротичних серцево-судинних захворювань оцінювали у 17 802 чоловіків (≥50 років) та жінок (≥60 років).

Учасники дослідження були випадковим чином розподілені до груп плацебо (n=8901) або розувастатину в дозі 20 мг один раз на добу (n=8901) і за ними спостерігали в середньому протягом 2 років.

Концентрації холестерину-ЛПНЩ зменшились на 45 % (p<0,001) у групі розувастатину порівняно з групою плацебо.

У ретроспективному аналізі даних підгрупи пацієнтів високого ризику із вихідним значенням >20 % за Фрамінгемською шкалою (1558 учасників) спостерігалося значне зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що охоплювала смерть від серцево-судинних подій, інсульт та інфаркт міокарда (p=0,028), у групі розувастатину порівняно з плацебо. Зменшення абсолютного ризику становило 8,8 випадків на 1000 пацієнто-років. Показник загальної смертності лишався незміненим у цій групі високого ризику (p=0,193). У ретроспективному

аналізі даних підгрупи високого ризику (9302 учасники загалом) із вихідним значенням ≥5 % за шкалою SCORE (екстрапольовано з метою включення даних учасників віком понад 65 років) спостерігалося значуще зниження частоти подій комбінованої кінцевої точки, що охоплювала смерть від серцево-судинних подій, інсульт та інфаркт міокарда (p=0,0003), у групі розувастатину порівняно з плацебо. Зниження абсолютного ризику, вираженого за частотою подій, становило 5,1 випадків на 1000 пацієнто-років. Показник загальної смертності у цій підгрупі високого ризику лишався незміненим (p=0,076).

У дослідженні JUPITER 6,6% учасників групи прийому розувастатину та 6,2 % учасників групи плацебо припинили застосування досліджуваного лікарського засобу через небажані явища. Найбільш частими небажаними явищами, що призводили до припинення лікування, були міалгія (0,3 % у групі розувастатину, 0,2 % − плацебо), абдомінальний біль (0,03 % у групі розувастатину, 0,02 % − плацебо) та висип (0,02 % у групі розувастатину, 0,03 % − плацебо). Найбільш частими небажаними явищами, що спостерігалися у групі розувастатину із частотою, більшою або рівною відзначеній у групі плацебо, були інфекції сечових шляхів (8,7 % у групі розувастатину, 8,6 % − плацебо), назофарингіт (7,6 % у групі розувастатину, 7,2 % − плацебо), біль у спині (7,6 % у групі розувастатину, 6,9 % − плацебо) та міалгія (7,6 % у групі розувастатину, 6,6 % − плацебо).

Діти

У подвійно сліпому, рандомізованому, багатоцентровому, плацебо-контрольованому 12-тижневому дослідженні (n=176, 97 учасників чоловічої та 79 − жіночої статі) із подальшим 40-тижневим періодом (n=173, 96 учасників чоловічої та 77 − жіночої статі) відкритого титрування дози розувастатину пацієнти віком 10–17 років (II–IV стадії розвитку за Таннером, дівчата, у яких менструації почалися щонайменше 1 рік тому) із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією протягом 12 тижнів отримували розувастатин у дозі 5, 10 або 20 мг/добу або плацебо, після чого всі учасники щодня приймали розувастатин протягом 40 тижнів. На початку дослідження приблизно 30 % пацієнтів були віком 10–13 років та приблизно 17 %, 18 %, 40 % та 25 % із них знаходились на II, III, IV та V стадії розвитку за Таннером відповідно.

Рівень ХС-ЛПНЩ зменшився на 38,3 %, 44,6 % та 50,0 % відповідно у групах прийому розувастатину в 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 один раз на добу) у 70 з 173 пацієнтів (40,5 %) вдалося досягти цільового рівня ХС-ЛПНЩ менше 2,8 ммоль/л.

Після 52 тижнів досліджуваного лікування не було виявлено жодного впливу на ріст, масу, ІТМ або статеве дозрівання (див. розділ «Особливості застосування»). Це дослідження (n=176) не прийнятне для порівняння рідких небажаних явищ.

Відомо, що розувастатин також вивчали у 2-річному відкритому дослідженні із цільовою титрацією дози у 198 дітей з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 6 до 17 років (88 учасників чоловічої статі та 110 – жіночої статі, стадія розвитку за Таннером <II-V). Початкова доза для всіх пацієнтів становила 5 мг розувастатину один раз на добу. Пацієнтам віком від 6 до 9 років (n = 64) дозу титрували до максимальної дози 10 мг один раз на добу, а пацієнтам віком від 10 до 17 років (n = 134) – до максимальної дози 20 мг один раз на добу.

Після 24 місяців лікування розувастатином середнє зниження від вихідного значення ХС-ЛПНЩ, визначене за методом найменших квадратів, становило -43 % (вихідний рівень:

236 мг/дл, місяць 24: 133 мг/дл). Для кожної вікової групи середнє зниження від вихідного значення ХС-ЛПНЩ, визначене за методом найменших квадратів, становило -43% (вихідний рівень: 234 мг/дл, місяць 24: 124 мг/дл), -45% (вихідний рівень: 234 мг/дл, місяць 24: 124 мг/дл) та -35% (вихідний рівень: 241 мг/дл, місяць 24: 153 мг/дл) у вікових групах від 6 до <10, від 10 до <14 і від 14 до <18 років відповідно.

Результатом застосування розувастатину у дозах 5 мг, 10 мг і 20 мг також були статистично значущі середні зміни у порівнянні з вихідними показниками таких вторинних змінних величин ліпідів і ліпопротеїнів: ХС-ЛПВЩ, загальний ХС, ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ, ТГ/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ, апоВ, апоВ/апоА-1. Кожна з цих змін демонструвала поліпшення ліпідних реакцій і зберігалася протягом 2 років.

Після 24 місяців лікування жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було (див. розділ «Особливості застосування»).

У рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому, багатоцентровому, перехресному дослідженні вивчали розувастатин у дозі 20 мг один раз на добу у порівнянні з плацебо за участі 14 дітей та підлітків (віком від 6 до 17 років) з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. Дослідження включало активну 4-тижневу підготовчу фазу з дотриманням дієти, під час якої пацієнтів лікували розувастатином у дозі 10 мг, перехресну фазу, що складалася з 6-тижневого періоду лікування розувастатином в дозі 20 мг із попереднім або подальшим 6-тижневим лікуванням плацебо, та 12-тижневу підтримуючу фазу, протягом якої всі пацієнти отримували 20 мг розувастатину. Пацієнти, які перебували на терапії езетимібом або аферезом, продовжували отримувати це лікування протягом усього дослідження.

Статистично значуще (p = 0,005) зниження рівня ХС-ЛПНЩ (22,3 %; 85,4 мг/дл, або 2,2 ммоль/л) спостерігали через 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг у порівнянні з плацебо. Спостерігалося статистично значуще зниження загального ХС (20,1%, p=0,003), ХС-неЛПВЩ (22,9%, p=0,003) і апоВ (17,1%, p=0,024). Також спостерігалося зниження рівнів ТГ, ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та апоВ/апоА-І після 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг у порівнянні з плацебо. Зниження рівня ХС-ЛПНЩ через 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг з наступними 6 тижнями лікування плацебо зберігалося протягом 12 тижнів безперервної терапії. У одного пацієнта спостерігалося подальше зниження рівня ХС-ЛПНЩ (8,0 %), загального ХС (6,7 %) і ХС-неЛПВЩ (7,4 %) після 6 тижнів лікування з титруванням дози до 40 мг.

Під час продовження відкритого лікування розувастатином у дозі 20 мг у 9 з цих пацієнтів до 90 тижнів зниження рівня ХС-ЛПНЩ зберігалося в межах від -12,1 % до -21,3 %.

У відкритому дослідженні посиленого титрування доз у 7 оцінюваних дітей і підлітків (віком від 8 до 17 років) з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією (див. вище) відсоток зниження рівня ХС-ЛПНЩ (21,0 %), загального ХС (19,2 %) та ХС-неЛПВЩ (21,0 %) від вихідного рівня після 6 тижнів лікування розувастатином в дозі 20 мг відповідав тому, що спостерігався у згаданому вище дослідженні у дітей та підлітків з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

Європейська агенція з лікарських засобів відмовилася від зобов’язання надавати результати досліджень розувастатину у всіх підгрупах дітей з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, первинною комбінованою (змішаною) дисліпідемією та для профілактики порушень з боку серцево-судинної системи (див. розділ «Спосіб застосування та дози» для отримання інформації щодо застосування дітям).

Фармакокінетика

Всмоктування

Максимальна концентрація розувастатину у плазмі крові досягається приблизно через 5 годин після прийому внутрішньо. Абсолютна біодоступність становить приблизно 20 %.

Розподіл

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

Метаболізм

Розувастатин зазнає незначного метаболізму (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із використанням гепатоцитів людини свідчать, що розувастатин є слабким субстратом для метаболізму на основі ферментів цитохрому Р450. Основним задіяним ізоферментом є CYP2C9, дещо меншу роль відіграють 2C19, 3A4 та 2D6. Головними виявленими метаболітами розувастатину є N-дисметиловий та лактоновий метаболіти. N-дисметил-метаболіт приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактонові метаболіти клінічно неактивні. На розувастатин припадає більше 90 % активності циркулюючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.

Виведення

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з фекаліями (разом всмоктана та невсмоктана діюча речовина). Інша частина виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться із сечею у незміненому вигляді. Період напіввиведення із плазми становить приблизно 19 годин. Період напіввиведення не змінюється при збільшенні дози. Середнє геометричне значення кліренсу лікарського засобу із плазми крові становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації – 21,7%). Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, печінкове захоплення розувастатину відбувається за участю мембранного транспортера ОАТР-С, який виконує важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно до дози. При багаторазовому щоденному застосуванні фармакокінетичні параметри не змінюються.

Особливі популяції пацієнтів

Вік та стать

Відсутній клінічно значущий вплив віку та статі на фармакокінетику розувастатину у дорослих. Експозиція розувастатину у дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була подібною або нижчою, ніж у дорослих пацієнтів з дисліпідемією (див. розділ «Діти»).

Раса

Відомо, що дослідження фармакокінетики виявили, що у пацієнтів монголоїдної раси (японців,

китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців) медіанні значення AUC та C_{max} приблизно вдвічі вищі, ніж у європейців; у індійців медіанні значення AUC та C_{max} підвищені приблизно в 1,3 раза. Фармакокінетичний аналіз етнічних груп не виявив клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці серед представників європеоїдної та негроїдної рас.

Порушення функції нирок

У дослідженні у пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок у пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції нирок рівень концентрації розувастатину та N-дисметилу у плазмі крові істотно не змінюється. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) плазмові концентрації розувастатину були у 3 рази вищі, а концентрація N-дисметилу у 9 разів вища, 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

Відомо, що у дослідженні хворих з різними ступенями печінкової недостатності у пацієнтів, стан яких оцінювався у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю не виявлено ознак підвищеної експозиції розувастатину. Однак у двох пацієнтів з оцінкою 8 і 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю було відзначено подовження періоду напіввиведення приблизно в 2 рази порівняно з аналогічним показником у пацієнтів з більш низькими показниками за шкалою Чайлда-П'ю. Досвід застосування розувастатину пацієнтам з балом вище 9 за шкалою Чайлда-П'ю відсутній.

Генетичний поліморфізм

Розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у тому числі розувастатину, відбувається з участю транспортних білків OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів з генетичним поліморфізмом SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. При окремих формах поліморфізму SLCO1B1 c.521CC та ABCG2 c.421AA експозиція розувастатину (AUC) підвищена порівняно з генотипами SLCO1B1 c.521TT або ABCG2 c.421CC. Спеціальне генотипування у клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам з таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу розувастатину.

Діти

Відомо, що два дослідження фармакокінетики розувастатину (у вигляді таблеток) у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 10 до 17 років або від 6 до 17 років (загалом 214 пацієнтів) показали, що експозиція лікарського засобу в дітей нижча або подібна до експозиції у дорослих пацієнтів. Експозиція розувастатину була передбаченою відповідно до дози та тривалості прийому протягом більш, ніж 2 роки спостережень.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії

Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років із первинною гіперхолестеринемією (типу IIa, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (типу IIb) як доповнення до дієти, коли дотримання дієти та застосування інших

немедикаментозних засобів (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) є недостатнім.

Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років при гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших ліпідознижуючих засобів лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або у випадках, 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 «Фармакодинаміка»), як доповнення до корекції інших факторів ризику.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини;

- активне захворювання печінки, в тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці крові, що втричі перевищує верхню межу норми (ВМН);

- тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);

- міопатія;

- одночасний прийом комбінації софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

- одночасний прийом циклоспорину;

- період вагітності та годування груддю;

- жінкам репродуктивного віку, що не застосовують належні 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 на фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;

- зловживання алкоголем;

- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня лікарського засобу у плазмі крові;

- належність пацієнтів до монголоїдної раси;

- супутнє застосування фібратів.

(Див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив супутніх лікарських засобів на розувастатин.

Інгібітори транспортних білків.

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, у тому числі печінкового транспортера захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування розувастатину з лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 2).

Циклоспорин.

При одночасному застосуванні розувастатину та циклоспорину значення AUC розувастатину було в середньому в 7 разів вищим, ніж у здорових добровольців (див. таблицю 2). Розувастатин протипоказаний пацієнтам, які вже отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування не впливало на плазмову концентрацію циклоспорину.

Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні лікарські засоби.

Супутнє застосування розувастатину та гемфіброзилу призводило до двократного підвищення C_{max} та AUC розувастатину (див. розділ «Особливості застосування»). З огляду на дані спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої 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 розувастатину 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Лікування розувастатином у таких випадках слід також розпочинати з дози 5 мг.

Езетиміб.

Одночасне застосування розувастатину в дозі 10 мг та езетимібу 10 мг у пацієнтів із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза (таблиця 2). Не можна виключити фармакодинамічної взаємодії між розувастатином та езетимібом, що може призвести до побічних ефектів (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори протеази.

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, супутнє застосування інгібіторів протеази може значно підвищувати експозиції розувастатину (див. таблицю 2).

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, виходячи з очікуваного зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 2).

Антацидні лікарські засоби.

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

Еритроміцин.

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

Ферменти цитохрому Р450.

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує та не стимулює ізоферменти цитохрому Р450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Тому взаємодії між лікарськими засобами, пов’язаної з метаболізмом, опосередкованим цитохромом Р450, не очікується. Не спостерігалося клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Тикагрелор.

Тикагрелор може впливати на ниркову екскрецію розувастатину, збільшуючи ризик його накопичення. Хоча точний механізм невідомий, у деяких випадках одночасне застосування тикагрелору та розувастатину призводило до зниження функції нирок, підвищення рівня КФК та рабдоміолізу.

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину (див. також таблицю 2).

При необхідності застосування розувастатину з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозиції розувастатину, дозу розувастатину потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція лікарського засобу (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування розувастатину слід розпочинати 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 лікарським засобом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзилом доза розувастатину становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні з комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 раза).

Якщо лікарський засіб збільшує AUC розувастатину менше, ніж у 2 рази, початкову дозу зменшувати не потрібно, але слід дотримуватися обережності при збільшенні дози розувастатину вище 20 мг.

Таблиця 2

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

(AUC; у порядку зменшення величини) за опублікованими даними клінічних досліджень

Збільшення AUC розувастатину в 2 рази або більше, ніж у 2 рази

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (400 мг-100 мг-100 мг) воксилапревір (100 мг) 1 раз на день, 15 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 7,4 раза
Циклоспорин від 75 мг двічі на добу до 200 мг двічі 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
Омбітасвір 25 мг/парітапревір 150 мг/ритонавір 100 мг, 1 раз на добу/дасабувір 400 мг двічі на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 раза
Терифлуномід	Дані відсутні	↑ 2,5 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, один раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Капматиніб 400 мг двічі на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг, потім 75 мг через 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ 2 рази
Фостаматиніб 100 мг двічні на день	20 мг, одноразова доза	↑ 2,0 рази
Фебуксостат 120 мг один раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза

Збільшення AUC розувастатину менше, ніж у 2 рази

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Елтромбопак 75 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раза
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раза
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг двічі на добу	Дані відсутні	↑ 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

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ 20 %
Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ 47 %

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

Збільшення позначено значком ↑, зменшення – ↓.

** Було проведено кілька досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину, в таблиці 2 подано найбільш значуще співвідношення.

Зазначені нижче лікарські засоби/комбінації не мали клінічно значущого впливу на співвідношення AUC розувастатину при його одночасному застосуванні з такими лікарськими засобами:

алеглітазар 0,3 мг, 7 днів; фенофібрат 67 мг, 7 днів, 3 рази на добу; флуконазол 200 мг, 11 днів, 1 раз на добу; фозампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг, 8 днів,2 рази на добу; кетоконазол 200 мг, 7 днів, 2 рази на добу; рифампін 450 мг, 7 днів, 1 раз на добу; силімарин 140 мг, 5 днів, 3 рази на добу.

Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби.

Антагоністи вітаміну К.

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, початок лікування розувастатином або поступове підвищення його дози у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К (наприклад варфарин або інші кумаринові антикоагулянти), може призвести до підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Після відміни розувастатину або зменшення дози МНВ може знизитися. У таких випадках бажано відповідним чином контролювати МНВ.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ).

Одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення плазмових рівнів слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Немає даних щодо фармакокінетики лікарських засобів у пацієнтів, які одночасно приймають розувастатин та ГЗТ, тому можливість взаємодії виключати не можна. Однак така комбінація широко застосовувалася жінкам у ході клінічних досліджень та переносилась добре.

Інші лікарські засоби.

Дигоксин.

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

Фузидова кислота.

Дослідження взаємодії розувастатину з фузидовою кислотою не проводилися. Ризик міопатії, у т. ч. з рабдоміолізом, може бути збільшений внаслідок супутнього застосування системної фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний або фармакокінетичний, або і те й інше) поки не з'ясований. Повідомлялося про рабдоміоліз (зокрема деякі летальні випадки) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію.

Пацієнтам, у яких застосування системної фузидової кислоти вважається необхідним, лікування розувастатином слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Також див. розділ «Особливості застосування».

Діти.

Відомо, що дослідження взаємодії проводили лише у дорослих. Ступінь взаємодії у дітей невідомий.

Особливості застосування.

Вплив на нирки.

Відомо, що у пацієнтів, які застосовували розувастатин у високих дозах, особливо 40 мг, відзначалися випадки протеїнурії (визначеної за «тестом смужки»), переважно канальцевої за походженням та у більшості випадків тимчасової або переривчастої. Протеїнурія не свідчила про гостре або прогресуюче захворювання нирок (див. розділ «Побічні реакції»). Частота повідомлень про серйозні явища з боку нирок у постмаркетингових дослідженнях вища при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають лікарський засіб у дозі 40 мг, функцію нирок слід перевіряти регулярно.

Вплив на скелетну мускулатуру.

Ураження скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та зрідка – рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів при застосуванні будь-яких доз розувастатину, а особливо при дозах > 20 мг. При застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази у поодиноких випадках повідомлялося про розвиток рабдоміолізу. Не можна виключати можливості фармакодинамічної взаємодії, а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота повідомлень про випадки рабдоміолізу, пов’язані із застосуванням розувастатину, у постмаркетинговий період була вищою при дозі 40 мг.

Рівень креатинкінази.

Рівень креатинкінази (КК) не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або у разі наявності можливих альтернативних причин підвищення КК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо початковий рівень КК значно підвищений (> 5 разів ВМН), протягом 5-7 днів необхідно зробити додатковий аналіз, щоб підтвердити результати. Якщо результат повторного аналізу підтверджує початковий рівень > 5 разів верхньої межі норми, застосування лікарського засобу починати не слід.

Перед початком лікування.

Розувастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать:

• порушення функції нирок;

• гіпотиреоз;

• наявність в 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 лікарського засобу у плазмі крові (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»);

• одночасне застосування фібратів.

У таких пацієнтів потрібно порівняти ризик та можливу користь при застосуванні лікарського засобу; також рекомендований клінічний моніторинг. Не слід розпочинати лікування у випадку значно підвищених початкових рівнів КК (> 5 разів вище ВМН).

У період лікування.

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про м'язовий біль, слабкість або судоми невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або лихоманкою. У таких пацієнтів слід визначити рівні КК. Слід припинити лікування, якщо рівні КК значно підвищені (> 5 х ВМН) або якщо м'язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівні КК ≤ 5 х ВМН).

Якщо симптоми минають та рівень КК повертається до норми, розувастатин або альтернативний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази можна спробувати застосувати знову, але у мінімальних дозах та під ретельним наглядом.

Регулярний контроль рівня КК у пацієнтів без вищевказаних симптомів не потрібний.

Дуже рідко повідомлялося про випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, в тому числі розувастатином.

Клінічними проявами ІОНМ є слабкість проксимальних м'язів та підвищення рівня креатинфосфокінази у сироватці крові, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

Повідомлялося, що у деяких випадках статини викликають або загострюють попередньо наявну міастенію гравіс або очну форму міастенії (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів зазначених вище захворювань, застосування лікарського засобу Клівас слід припинити. Повідомлялося про рецидиви при першому або повторному застосуванні того самого або іншого статину.

Відомо, що у ході клінічних досліджень у невеликої кількості пацієнтів, які застосовували розувастатин та супутні лікарські засоби, посиленого впливу на скелетну мускулатуру не відзначалось.

Однак підвищена частота випадків міозиту та міопатії спостерігалась у пацієнтів, які застосовують інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази з похідними фіброєвої кислоти, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиновою кислотою, азольними протигрибковими засобами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками.

Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-

КоА-редуктази. Тому розувастатин не рекомендовано застосовувати у комбінації з гемфіброзилом. Сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні розувастатину із фібратами або ніацином потрібно порівняти з потенційними ризиками при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування розувастатину в дозі 40 мг та фібратів протипоказано (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Розувастатин не слід застосовувати спільно з системними лікарськими засобами фузидової кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Пацієнтам, у яких застосування системної фузидової кислоти вважається життєво необхідним, лікування статинами слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Повідомлялося про рабдоміоліз (у тому числі декілька летальних випадків) у пацієнтів, які отримували комбінацію фузидової кислоти та статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам слід порадити негайно звернутися по медичну допомогу, якщо вони відчувають будь-які симптоми м’язової слабкості, болю або хворобливої чутливості. Терапію статинами можна повторно поновити через сім днів після останньої дози фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли необхідна пролонгована системна фузидова кислота, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, необхідність одночасного застосування розувастатину та фузидової кислоти повинна розглядатися тільки в кожному конкретному випадку й під ретельним медичним наглядом.

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

Важкі шкірні побічні реакції.

При застосуванні розувастатину повідомлялося про важкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона (SJS) та реакцію на лікарські засоби з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), що можуть бути небезпечними для життя або мати летальні наслідки (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікарського засобу пацієнтів слід поінформувати про ознаки та симптоми важких шкірних реакцій та ретельно спостерігати за ними. Якщо з’являються ознаки та симптоми, що свідчать про цю реакцію, застосування лікарського засобу слід негайно припинити та розглянути альтернативне лікування.

Якщо при застосуванні лікарського засобу Клівас у пацієнта розвинулася серйозна реакція, наприклад, SJS або DRESS, лікування цим лікарським засобом у даного пацієнта ні в якому разі не повинно відновлюватися.

Вплив на печінку.

Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, розувастатин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають захворювання печінки в анамнезі.

Біохімічні показники функції печінки рекомендовано перевірити перед початком застосування лікарського засобу та через 3 місяці лікування. Якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більше ніж утричі перевищує верхню межу норми, застосування розувастатину слід припинити або зменшити дозу. Про серйозні порушення функції печінки (переважно підвищення рівня печінкових трансаміназ) у постмаркетинговий період повідомлялося частіше при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, спричиненою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, спершу слід провести лікування основного захворювання, а потім починати застосування розувастатину.

Расова належність.

Відомо, що у ході досліджень фармакокінетики спостерігалося зростання системної експозиції у пацієнтів монголоїдної раси порівняно з європейцями приблизно удвічі (див. розділи «Фармакокінетика», «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання»).

Інгібітори протеази.

Підвищена системна експозиція до розувастатину спостерігалася в осіб, які застосовували розувастатин супутньо з різними інгібіторами протеази у поєднанні з ритонавіром. Слід обміркувати як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою розувастатину у пацієнтів з ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози розувастатину у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування лікарського засобу з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза розувастатину не скоригована (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інтерстиціальне захворювання легень.

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

Цукровий діабет.

Деякі факти свідчать, що статини, як клас, підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів, яким загрожує високий ризик розвитку діабету в майбутньому, можуть спричиняти гіперглікемію такого рівня, при якому 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, ІМТ > 30 кг/м^2, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно з національними інструкціями.

Відомо, що у дослідженні JUPITER 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 (індексу маси тіла) та вторинних характеристик статевого дозрівання за Таннером у дітей віком від 6 до 17 років, які приймали розувастатин, обмежена періодом тривалістю 2 роки. Після 2 років досліджуваного лікування жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У клінічному дослідженні у дітей та підлітків, які приймали розувастатин протягом 52 тижнів, підвищення рівня КК > 10 разів вище ВНМ 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 застосовувати належні засоби контрацепції.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину важливі для розвитку плода, потенційний ризик інгібування ГМГ-КоА-редуктази перевищує можливу користь від застосування лікарського засобу у період вагітності. Якщо пацієнтка завагітніє в період застосування лікарського засобу, лікування слід негайно припинити.

Розувастатин потрапляє у молоко щурів. Даних щодо проникнення лікарського засобу у грудне молоко людини немає (див. розділ «Протипоказання»).

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

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

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої слід дотримуватися і протягом лікування. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, беручи до уваги поточні загальноприйняті керівництва.

Лікарський засіб Клівас можна приймати у будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.

Таблетку не слід розжовувати, але можна ділити з метою полегшення ковтання. Запивати водою.

Лікування гіперхолестеринемії.

Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і переведених на лікарський засіб з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.

Підбираючи початкову дозу, слід враховувати індивідуальний рівень вмісту холестерину у пацієнтів та можливий серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. У разі необхідності через 4 тижні дозу можна збільшити (див. розділ

«Фармакодинаміка»).

Оскільки у випадку застосування дози 40 мг побічні реакції виникають частіше, ніж при менших дозах (див. розділ «Побічні реакції»), остаточно титрувати дозу до максимального рівня 40 мг слід лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних порушень (зокрема пацієнтам із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти бажаного результату при застосуванні дози 20 мг, і які повинні перебувати під регулярним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»). На початку застосування дози 40 мг рекомендований нагляд спеціаліста.

Профілактика серцево-судинних порушень.

Відомо, що під час дослідження зниження ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи добова доза лікарського засобу становила 20 мг (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Застосування пацієнтам літнього віку.

Рекомендована початкова доза для пацієнтів віком > 70 років становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Інша корекція дози залежно від віку не потрібна.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози. Рекомендована початкова доза для пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам з порушенням функції нирок помірної тяжкості. Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок застосування лікарського засобу Клівас протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Не спостерігалося зростання системної експозиції розувастатину у пацієнтів з 7 балами або менше за шкалою Чайлда-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 (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування лікарського засобу пацієнтам, які набрали більше 9 балів за шкалою Чайлда-П’ю, відсутній. Препарат Клівас протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії (див. розділ «Протипоказання»).

Расова належність.

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція розувастатину (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг. Застосування дози 40 мг протипоказане.

Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії.

Рекомендована початкова доза для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Доза 40 мг протипоказана деяким з таких пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

Генетичний поліморфізм.

Певні типи генетичного поліморфізму можуть призводити до підвищення експозиції розувастатину. Пацієнтам із відомою наявністю таких типів поліморфізму рекомендується застосовувати меншу добову дозу лікарського засобу.

Супутнє застосування.

Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (у тому числі рабдоміолізу) зростає при супутньому застосуванні розувастатину з певними лікарськими засобами, що можуть підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі крові внаслідок взаємодії з 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 лікарським засобом Клівас. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів з лікарським засобом Клівас уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкорегувати дозу лікарського засобу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Застосування лікарського засобу дітям має проводити лише спеціаліст.

Діти віком від 6 до 17 років (стадія Таннера ˂II-V).

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Звичайна початкова добова доза для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5 мг на добу.

- Звичайна доза для дітей віком від 6 до 9 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 5 мг до 10 мг перорально один раз на добу. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу у дозах більше 10 мг у цій популяції не досліджувалися.

- Звичайна доза для дітей віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 5 мг до 20 мг перорально один раз на добу. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу в дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджувалися.

Підвищувати дозу слід відповідно до індивідуальної відповіді дитини на лікування та переносимості лікарського засобу, дотримуючись рекомендацій щодо лікування дітей (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії розувастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом лікування.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Рекомендована максимальна доза для дітей віком від 6 до 17 років із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 20 мг один раз на добу.

Рекомендована початкова доза становить від 5 мг до 10 мг один раз на добу залежно від віку, маси тіла та попереднього застосування статинів. Підвищувати до максимальної дози 20 мг один раз на добу слід відповідно до індивідуальної відповіді дитини на лікування та переносимості лікарського засобу, дотримуючись рекомендацій щодо лікування дітей (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії розувастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом лікування.

Досвід лікування цієї популяції у дозах більше 20 мг обмежений.

Таблетки по 40 мг не застосовують дітям.

Діти віком до 6 років.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям віком до 6 років не вивчались. Таким чином, лікарський засіб Клівас не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років.

Передозування.

Специфічного лікування передозування немає. У разі передозування, пацієнта слід лікувати симптоматично та у разі необхідності - вжити підтримуючих заходів. Потрібен контроль функції печінки та рівнів КК. Малоймовірно, що гемодіаліз буде ефективним.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні розувастатину, зазвичай легкі та тимчасові.

Відомо, що у контрольованих клінічних дослідженнях менше 4% пацієнтів, які застосовували розувастатин, вийшли із дослідження через небажані реакції.

Нижче представлено профіль небажаних реакцій на розувастатин за даними клінічних досліджень та великого досвіду післяреєстраційного застосування. Небажані реакції класифіковано за частотою та системно-органними класами (СОК).

Побічні реакції наведено нижче відповідно до частоти виникнення: часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (неможливо встановити за наявними даними).

З боку крові та лімфатичної системи: рідко – тромбоцитопенія.

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

Ендокринні розлади: часто – цукровий діабет[1].

З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; дуже рідко – поліневропатія, втрата пам’яті; частота невідома – периферична невропатія, порушення сну, у тому числі безсоння та нічні кошмари, міастенія гравіс.

Психічні розлади: частота невідома – депресія.

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

З боку травного тракту: часто – запор, нудота, біль у животі; рідко – панкреатит; частота невідома – діарея.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – свербіж, висип, кропив'янка; частота невідома – синдром Стівенса-Джонсона, DRESS – синдром, що клінічно проявляється еозинофілією та системними симптомами.

З боку органів зору: частота невідома – очна форма міастенії.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: часто – міалгія; рідко – міопатія (у тому числі міозит) та рабдоміоліз, вовчакоподібний 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.

Загальний стан: часто – астенія; частота невідома – набряк.

[1] Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози натще ≥ 5,6 ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м^2, підвищені рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

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

Вплив на нирки.

У пацієнтів, які застосовували розувастатин, спостерігалися випадки протеїнурії, переважно канальцевого походження (визначеної за «тестом смужки»).

Зміни вмісту білка у сечі від відсутності або слідів до значення або більше зареєстровані у деяких часових точках у < 1 % пацієнтів, які приймали розувастатин у дозі 10 мг та 20 мг, та приблизно у 3 % пацієнтів при застосуванні дози 40 мг.

Незначне збільшення частоти випадків підвищення білка у сечі від відсутності або слідів до значення спостерігалося при застосуванні дози 20 мг. У більшості випадків вираженість протеїнурії зменшувалась або зникала спонтанно при продовженні застосування розувастатину.

З огляду на існуючі дані клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень, на даний час не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

Гематурія спостерігалась у пацієнтів, які застосовували розувастатин; за даними клінічних досліджень частота її мала.

Вплив на скелетну мускулатуру.

Ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (у тому числі міозит) та рідко рабдоміоліз, із гострою нирковою недостатністю або без неї, спостерігалися при застосуванні будь-яких доз розувастатину, а особливо при застосуванні доз > 20 мг.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалося дозозалежне зростання рівнів КК; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КК підвищені (> 5 разів верхньої межі норми (ВМН)), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

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; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим.

При застосуванні деяких статинів повідомлялося про такі небажані явища:

розлади статевої функції; окремі випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо у разі тривалої терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Діти.

Підвищення рівня креатинкінази >10 разів вище ВМН та симптоми з боку м’язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше у 52-тижневому клінічному дослідженні за участі дітей порівняно з дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей був подібним до такого у дорослих.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 1, 3 або 9 блістерів в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.