

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КРЕСТОР

(CRESTOR®)

-

Склад:

діюча речовина: розувастатин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг розувастатину у вигляді 5,20 мг, 10,40 мг, 20,80 мг або 41,60 мг розувастатину кальцію;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна, кальцію фосфат, кросповідон, магнію стеарат; плівкова оболонка: лактоза, моногідрат; гіпромелоза, гліцерол триацетат, титану діоксид (E 171),

для таблеток по 5 мг – заліза оксид жовтий (E 172);

для таблеток по 10 мг, 20 мг, 40 мг – заліза оксид червоний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг – жовта, вкрита плівковою оболонкою, кругла, двоопукла, приблизно 7 мм (діаметр), вигравіювана таблетка; на лицьовому боці “ZD4522 5”, на зворотному боці нічого;

таблетки по 10 мг – рожева, вкрита плівковою оболонкою, кругла, двоопукла, приблизно 7 мм (діаметр), вигравіювана таблетка; на лицьовому боці “ZD4522 10”, на зворотному боці нічого;

таблетки по 20 мг – рожева, вкрита плівковою оболонкою, кругла, двоопукла, приблизно 9,1 мм (діаметр), вигравіювана таблетка; на лицьовому боці “ZD4522 20”, на зворотному боці нічого;

таблетки по 40 мг – рожева, вкрита плівковою оболонкою, овальна, двоопукла, приблизно 11,5×7,1 мм (довжина × ширина), вигравіювана таблетка; на лицьовому боці “ZD4522”, на зворотному боці “40”.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

Код АТХ C10A A07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Розувастатин – це селективний та конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що обмежує швидкість реакції та перетворює 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

Крестор знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів і підвищує рівні холестерину ЛПВЩ. Він також зменшує рівні апоВ, ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень апоА-I (таблиця 1). Крестор також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та апоВ/апоА-I.

Таблиця 1

Відповідь на дозу у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу ІІа та ІІb

(відкоригована середня відсоткова зміна порівняно з вихідним рівнем)

Доза	N	ХС-ЛПНЩ	Загальний ХС	ХС-ЛПВЩ	ТГ	ХС-неЛПВЩ	апоВ	апоА-I
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 досягається протягом 1 тижня після початку застосування лікарського засобу, 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект зазвичай досягається через 4 тижні та триває надалі.

Клінічна ефективність та безпека

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

За об'єднаними даними досліджень фази ІІІ Крестор ефективно знижував рівні холестерину у більшості пацієнтів із гіперхолестеринемією типу ІІа та ІІb (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 препарат 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 Крестор 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).

У відкритому дослідженні посиленого титрування доз відповідь на застосування лікарського засобу Крестор 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 лікарського засобу Крестор на зниження рівня тригліцеридів при застосуванні у комбінації з фенофібратом та на підвищення рівнів ХС-ЛПНЩ 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 із низьким ризиком ішемічної хвороби серця, які не є представниками цільової популяції застосування лікарського засобу Крестор 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) спостерігалось 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. Абсолютне зниження ризику подій становило 8,8 випадків на 1000 пацієнто-років. Показник загальної смертності лишався незмінним 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) спостерігалось 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 випадку на 1000 пацієнто-років. Показник загальної смертності у цій підгрупі високого ризику лишався незмінним ($p=0,076$).

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, ІМТ або статеве дозрівання (див. розділ «Особливості застосування»). Це дослідження ($n=176$) не прийнятне для порівняння рідких небажаних явищ.

Розувастатин також вивчали у 2-річному відкритому дослідженні із цільовою титрацією дози у 198 дітей з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією у віці 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 участю 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. Спостерігалася 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 спостерігалася 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 зберігалася протягом 12 тижнів безперервної терапії. У одного пацієнта спостерігалася 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 зберігалася в межах від -12,1 % до -21,3 %.

У відкритому дослідженні посиленого титрування доз у 7 оцінюваних дітей і підлітків (у віці 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 спостерігалася у вищезгаданому дослідженні у дітей та підлітків з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося 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 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 незначного метаболізму (приблизно 10%). Дослідження метаболізму *in vitro* із використанням гепатоцитів людини свідчать, що розувастатин є слабким субстратом для метаболізму на основі ферментів цитохрому P450. Основним задіяним ізоферментом є CYP2C9, дещо меншу роль відіграють 2C19, 3A4 та 2D6. Основними визначеними метаболітами є N-десметилловий 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 незміненому стані з калом (разом всмоктана та невсмоктана діюча речовина), решта виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться із сечею у незмінній формі. Період напіввиведення із плазми становить приблизно 19 годин і не збільшується при підвищенні 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 OATP-C, який відіграє важливу роль в печінковій елімінації розувастатину.

Линійність

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. Експозиція розувастатину у дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була подібною або нижчою, ніж у дорослих пацієнтів з дисліпідемією (див. розділ «Діти»).

Раса

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. Аналіз популяційної фармакокінетики не виявив клінічно значущої різниці між пацієнтами європеоїдної та негроїдної рас.

Порушення функції нирок

У дослідженні у пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок змін плазмових концентрацій розувастатину або N-десметил-метаболіту у 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 хворих із різними ступенями порушення печінкових функцій 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, які набрали 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, в тому числі розувастатину, відбувається за участю транспортних білків OATP1B1 та BCRP, що кодуються генами SLCO1B1 (OATP1B1) та ABCG2 (BCRP). Певні варіанти цих генів, такі як SLCO1B1 с.521CC та ABCG2 с.421AA, пов'язані відповідно з приблизно в 1,6 та 2,4 раза вищою експозицією розувастатину (AUC) порівняно з генотипами SLCO1B1 с.521TT або ABCG2 с.421CC. Для пацієнтів, у яких виявлено ці генотипи (SLCO1B1 с.521CC або ABCG2 с.421AA), рекомендується менша добова доза лікарського засобу Крестор.

Діти

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 передбачуваною 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.

Крестор протипоказаний:

- пацієнтам із підвищеною чутливістю до розувастатину або будь-якої із допоміжних речовин лікарського засобу;
- пацієнтам із активним захворюванням печінки, в тому числі стійкими підвищеннями сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-якими підвищеннями трансаміназ у сироватці, що у 3 рази перевищують верхню межу норми (ВМН);
- пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренсом креатиніну <30 мл/хв);
- пацієнтам із міопатією;
- пацієнтам, які одночасно отримували комбінацію софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин;
- в період вагітності та годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції.

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 лікарського засобу в плазмі крові;
- належність до монголоїдної раси;
- супутнє застосування фібрів.

(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 препаратів на розувастатин

Інгібітори транспортних білків

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, в тому числі печінкового транспортера захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування лікарського засобу Крестор із лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрацій розувастатину в 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

У період супутнього застосування лікарського засобу Крестор та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Крестор протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування не впливало на концентрації циклоспорину в плазмі крові.

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати експозицію 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 лікарського засобу Крестор та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози лікарського засобу Крестор, з огляду на очікуване зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 2).

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби

Одночасне застосування лікарського засобу Крестор 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 (> або рівні 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) збільшують ризик міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА, 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 лікарського засобу Крестор в дозі 10 мг та езетимібу 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза (таблиця 2). Не можна виключати фармакодинамічної взаємодії між лікарським засобом Крестор та езетимібом, що може призвести до небажаних явищ (див. розділ «Особливості застосування»).

Антацидні лікарські засоби

Одночасне застосування лікарського засобу Крестор із суспензіями антацидів, що містять гідроксид алюмінію або магнію, знижувало концентрації розувастатину в плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект був менш вираженим у разі застосування антацидних засобів через 2 години після лікарського засобу Крестор. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалася.

Еритроміцин

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

Тикагрелор

Показано, що тикагрелор підвищує концентрацію розувастатину, що може призвести до підвищення ризику міопатії. Слід зважити користь від профілактики серйозних несприятливих серцево-судинних подій у порівнянні з ризиками, пов'язаними з підвищенням концентрації розувастатину в плазмі крові.

Ферменти цитохрому P450

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

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

При необхідності застосування лікарського засобу Крестор з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозиції розувастатину, дозу лікарського засобу Крестор потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція лікарського засобу (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування Крестору слід починати з дози 5 мг один раз на добу. Максимальну добову дозу лікарського засобу Крестор 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 гемфіброзілом доза Крестору становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні із комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 раза).

Якщо лікарський засіб збільшує AUC розувастатину менш ніж у 2 рази, початкову дозу зменшувати не потрібно, але слід дотримуватися обережності при збільшенні дози лікарського засобу Крестор до понад 20 мг.

Таблиця 2

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

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

Збільшення AUC розувастатину в 2 рази або більше, ніж у 2 рази	Режим дозування ліків, що взаємодіє з розувастатином	Зміни AUC розувастатину*
Режим дозування ліків, що взаємодіє з розувастатином	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (400 мг-100 мг-100 мг) воксилапревір (100 мг) один раз на добу протягом 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 один раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 раза
Даролутамід 600 мг двічі на добу, 5 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 5,2 раза
Регорафеніб 160 мг один раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Велпатасвір 100 мг один раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Омбітасвір 25 мг/паритапревір 150 мг/ритонавір 100 мг один 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 один раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 раза
Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг один 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 один 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 двічі 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 один 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 один 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 один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза **
Езетиміб 10 мг один раз на добу, 14 днів	10 мг один 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 чотири 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 у комбінації та окремо. Дані, представлені у вигляді % зміни, являють собою % різницю відносно показників при застосуванні розувастатину окремо.

Збільшення позначено значком ↑, зменшення – ↓.

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

Лікарські засоби / комбінації, які не мали клінічно значущого впливу на співвідношення AUC розувастатину при одночасному застосуванні: 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 щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування лікарського засобу Крестор 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 лікарського засобу Крестор або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

Пероральні контрацептиви / гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування лікарського засобу Крестор 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 лікарських засобів у пацієнтів, які одночасно застосовують Крестор 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

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 смертельні випадки) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію.

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

Діти

Дослідження взаємодії проводилися 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 Крестору, 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 вища при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають лікарський засіб у дозі 40 мг, слід регулярно перевіряти функцію нирок.

Вплив на скелетну мускулатуру

Порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та зрідка рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які приймали Крестор 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 Крестору, у постмаркетинговий період була вищою при дозі 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 вихідні рівні КК значно підвищені (>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

Крестор, 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 рівнів лікарського засобу у плазмі (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»);
- супутнє застосування фібратів.

У таких пацієнтів пов'язаний із лікуванням ризик потрібно оцінювати, порівнюючи з очікуваною користю; також рекомендується клінічний моніторинг. Якщо вихідні рівні КК значно підвищені (>5 разів вище ВМН), лікування починати не слід.

В період лікування

Пацієнтів слід попросити негайно повідомляти про м'язовий біль, слабкість або судомні невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або лихоманкою. У таких пацієнтів потрібно вимірювати рівні КК. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо рівні КК значно підвищені ($>5 \times$ 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 повернення рівня КК до норми можна поновити терапію препаратом Крестор або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярно перевіряти рівні КК у асимптоматичних пацієнтів немає потреби. 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 креатинінази у сироватці, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

Повідомлялося, що у деяких випадках статини викликають або загострюють попередньо наявну

міастенію гравіс або очну міастенію (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів застосування лікарського засобу Крестор слід припинити. Повідомлялося про рецидиви при першому або повторному застосуванні того самого або іншого статину.

У клінічних дослідженнях не було отримано доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру у невеликої кількості пацієнтів, які приймали Крестор 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, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Тому застосовувати Крестор у комбінації із гемфіброзилом не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні лікарського засобу Крестор 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 фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Крестор 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 необхідним, лікування статинами слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Повідомлялося про рабдоміоліз (в 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»). Пацієнтам слід порадижити 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 Крестору та фузидової кислоти повинна розглядатися тільки в кожному конкретному випадку й під ретельним медичним наглядом.

Крестор не слід застосовувати пацієнтам із гострими, серйозними станами, що свідчать про міопатію або можливість розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (такими, як сепсис, гіпотензія, велике хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади або неконтрольовані судими).

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосуванні розувастатину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона (ССД) та реакцію на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які могли бути небезпечними для життя або летальними (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікарського засобу потрібно поінформувати пацієнтів про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій і здійснювати ретельний нагляд за станом пацієнтів під час лікування. Якщо виникають ознаки й симптоми, що вказують на цю реакцію, потрібно негайно припинити застосування Крестору та розглянути альтернативне лікування.

Якщо у пацієнта розвинулася серйозна реакція, така як ССД або DRESS, у зв'язку із застосуванням Крестору, такому пацієнту лікування Крестором відновлювати не можна.

Вплив на печінку

Які і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, Крестор 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 лікарського засобу Крестор слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці більше ніж втричі перевищує верхню межу норми. Частота повідомлень про серйозні явища з боку печінки (переважно про підвищення рівня трансаміназ печінки) у післяреєстраційний період була більшою при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, зумовленою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, слід провести лікування основної хвороби, перш ніж починати терапію лікарським засобом Крестор.

Расова належність

Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси порівняно з європейцями (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Інгібітори протеази

Підвищена системна експозиція розувастатину спостерігалася у осіб, які застосовували розувастатин супутньо із різними інгібіторами протеази у поєднанні із ритонавіром. Слід обмірковувати як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою лікарського засобу Крестор у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози Крестору у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування лікарського засобу з деякими інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза Крестору не скоригована (див. розділ «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 Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Інтерстиціальна хвороба 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 загальне погіршення стану (стомлюваність, 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 в 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, ІМТ >30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно із національними керівництвами.

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.

Крестор протипоказаний в період вагітності та 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 лікарського засобу в період вагітності. Дані досліджень на тваринах щодо токсичного впливу на репродуктивну функцію обмежені. Якщо пацієнтка завагітніє в період застосування цього 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 лікарського засобу Крестор на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами не проводилися. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості лікарського засобу, малоімовірно, що Крестор чинитиме вплив на таку здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення в 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.

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

Лікування гіперхолестеринемії

Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально один раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і переведених на лікарський засіб з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. При виборі початкової дози слід враховувати рівні холестерину в 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 «Фармакодинаміка»). З огляду на те, що на фоні застосування лікарського засобу в дозі 40 мг небажані реакції виникають частіше, ніж при менших дозах (див. розділ «Побічні реакції»), остаточно титрувати дозу до максимальної дози 40 мг варто лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних порушень (зокрема у хворих 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»). Під час ініціації прийому лікарського засобу у дозі 40 мг рекомендований нагляд спеціалістів.

Профілактика серцево-судинних подій

У дослідженні зниження ризику серцево-судинних подій лікарський засіб застосовували у дозі 20 мг на добу (див. розділ «Фармакодинаміка»).

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 лікарського засобу Крестор пацієнтам із тяжкими порушеннями ниркової функції протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти із порушеннями функції печінки

У пацієнтів із порушеннями функцій печінки, що оцінювалися у 7 або менше балів за шкалою Чайлда – П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не спостерігалось. Однак у осіб із порушеннями у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда – П'ю системна експозиція зростала (див. розділ «Фармакокінетика»). У таких пацієнтів доцільною є оцінка функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування лікарського засобу пацієнтам, які набрали більше 9 балів за шкалою Чайлда – П'ю, відсутній. Крестор протипоказаний пацієнтам із

активними захворюваннями печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Расова належність

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

Генетичний поліморфізм

Було показано, що генотипи SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC та ABCG2 (BCRP) c.421AA пов'язані зі збільшенням експозиції розувастатину. Пацієнтам, у яких виявлено генотип c.521CC або c.421AA, рекомендується половина зазвичай рекомендованої дози та максимальна доза 20 мг один раз на добу лікарського засобу Крестор (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакологічні властивості»).

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 (в тому числі рабдоміолізу) зростає при супутньому застосуванні Крестору із певними лікарськими засобами, що можуть підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі внаслідок взаємодії із цими транспортними білками (наприклад циклоспорином, тикагрелором та певними інгібіторами протеази, в 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 Крестор. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із Крестором уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкорегувати дозу лікарського засобу Крестор (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Застосування лікарського засобу дітям має проводити лише спеціаліст.

Діти та підлітки 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 препарату, 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 вивчалися. Таким чином, препарат Крестор 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. Потрібно контролювати функції печінки та рівні КК. Ефективність гемодіалізу малоімовірна.

Побічні реакції.

Небажані явища, що відзначаються при застосуванні Крестору, зазвичай легкі та тимчасові. У контрольованих клінічних дослідженнях менше 4 % пацієнтів, які застосовували Крестор, вийшли із дослідження через небажані реакції.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

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

За частотою небажані реакції розподілені таким чином: часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкі ($< 1/10\,000$), невідомої частоти (неможливо оцінити за наявними даними).

Таблиця 3

Побічні реакції за даними клінічних досліджень та досвіду післяреєстраційного застосування

Системно-органный клас	Часті	Нечасті	Рідкі	Дуже рідкі	Частота невідома
З боку крові та лімфатичної системи			Тромбоцитопенія		
З боку імунної системи			Реакції гіперчутливості, в тому числі ангіоневротичний набряк		
Ендокринні розлади	Цукровий діабет ¹				
Психічні розлади					Депресія
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення			Поліневропатія, втрата пам'яті	Периферична невропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні кошмари), міастенія гравіс
З боку органів зору					Очна міастенія
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння					Кашель, задишка
З боку шлунково-кишкового тракту	Запор, нудота, абдомінальний біль		Панкреатит		Діарея
З боку гепатобіліарної системи			Підвищення рівня печінкових трансаміназ	Жовтяниця, гепатит	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Свербіж, висип, кропив'янка			Синдром Стівенса-Джонсона, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)

З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини	Міалгія		Міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз, вовчако-подібний синдром, розрив м'язів	Артралгія	Порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами, імуніопосе-редкована некротизую-ча міопатія
З боку нирок та сечовидільної системи				Гематурія	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз				Гінекомастія	
Загальні розлади та стан місця введення	Астенія				Набряк

¹ Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л, ІМТ >30 кг/м², підвищені рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА, 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 Крестор. Зміни вмісту білка у сечі від нуля або слідів до значення або більше спостерігалися у <1 % пацієнтів періодично в ході застосування лікарського засобу в дозах 10 та 20 мг і у приблизно у 3 % – при дозі 40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту від нуля або слідів до значення спостерігалися при дозі 20 мг. В 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 фоні застосування лікарського засобу Крестор відзначено випадки гематурії; за даними клінічних досліджень частота її мала.

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (в тому числі міозит), та зрідка рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю чи без неї були відзначені при застосуванні будь-яких доз Крестору, особливо при дозах >20 мг.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалася дозозалежне зростання рівнів КК; в більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КК підвищені (>5 разів вище 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, відзначалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим.

На фоні застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:

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 лікарського засобу в дозі 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 участю дітей та підлітків порівняно із дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей та підлітків був подібним до такого у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період застосування лікарського засобу. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій через національну систему звітності.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АстраЗенека ЮК Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, SK10 2NA, Велика Британія.