

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РЕДИСТАТИН

(REDISTATIN)

Склад:

діюча речовина: rosuvastatin;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить розувастатину кальцію еквівалентно розувастатину 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; кросповідон; меглюмін; магнію стеарат; Opadry II Pink 32 K540017 (титану діоксид (E 171), червоний чарівний АС (E 129), індигокармін (E 132), жовтий захід FCF (E 110)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 10 мг: двоопуклі таблетки від світло-рожевого до рожевого кольору, круглої форми, вкриті плівковою оболонкою, з нанесенням «10» з одного боку та з «символом логотипу компанії» з другого боку;

таблетки по 20 мг: двоопуклі таблетки від світло-рожевого до рожевого кольору, круглої форми, вкриті плівковою оболонкою, з нанесенням «20» з одного боку та з «символом логотипу компанії» з другого боку.

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

Код АТХ C10A A07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Розувастатин є селективним та конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, що обмежує швидкість реакції та перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А на мевалонат,

попередник холестерину. Первинним місцем дії розувастатину є печінка – цільовий орган для зниження рівня холестерину.

Розувастатин збільшує кількість печінкових рецепторів ліпопротеїну низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин, збільшуючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, що, у свою чергу, призводить до пригнічення синтезу ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість ЛПНЩ та ЛПДНЩ.

Розувастатин зменшує підвищену кількість холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину, тригліцеридів та збільшує кількість холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він також зменшує кількість аполіпопротеїну В (АпоВ), холестерин неліпопротеїнів високої щільності (ХС-нелПВЩ), ХС-ЛПДНЩ, тригліцерид ліпопротеїнів дуже низької щільності (ТГ-ЛПДНЩ) та підвищує рівень аполіпопротеїну А-I (АпоА-I) (таблиця 1). Розувастатин також знижує співвідношення ХС-ЛПНЩ / холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), загального холестерину і ХС-ЛПВЩ, холестерин неліпопротеїнів низької щільності (ХС-нелПНЩ) / ХС-ЛПВЩ та співвідношення АпоВ/АпоА-I.

Таблиця 1

Відповідь на дозу у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу Іа та ІІb
(відкоригована середня відсоткова зміна порівняно з початковим 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 терапії, а через 2 тижні лікування ефект досягає 90 % від максимально можливого. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні і після цього постійно зберігається.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після перорального прийому максимальна концентрація розувастатину у плазмі крові досягається приблизно через 5 годин. Абсолютна біологічна доступність становить близько 20 %.

Розподіл

Розувастатин накопичується у печінці, яка є місцем первинного синтезу холестерину та кліренсу ХС-ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Приблизно 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми крові, переважно з альбуміном.

Метаболізм

Розувастатин зазнає обмеженого біологічного перетворення (близько 10 %). Дослідження метаболічного перетворення *in vitro* із застосуванням гепатоцитів людини свідчать про те, що розувастатин є непрофільним субстратом для ізоферментів системи цитохрому P450. Основним ізоферментом, що бере участь у метаболічному перетворенні розувастатину, є фермент CYP2C9, тоді як ізоферменти 2C19, 3A4 і 2D6 залучені до процесу меншою мірою. Головними виявленими метаболітами розувастатину є N-десметил та лактоновий метаболіти. Метаболіт

N-десметил приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактоновий метаболіт вважаються клінічно неактивними. Розувастатин забезпечує інгібування більш ніж 90 % циркулюючої ГМГ-КоА-редуктази.

Виведення

Близько 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з калом (у вигляді абсорбованої та неабсорбованої діючої речовини), решта виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться в незмінній формі з сечею. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 19 годин. Тривалість періоду напіввиведення не змінюється при збільшенні дози. Геометричне середнє значення кліренсу плазми крові становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації 21,7 %). Як і у випадку інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у процес потрапляння розувастатину до печінки залучений мембранний транспортер OATP-C. Цей транспортер виконує важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність

Показники системного впливу розувастатину збільшуються пропорційно до дози. При багаторазовому щоденному прийомі препарату зміни фармакокінетичних показників не відбувається.

Особливі популяції пацієнтів

Вік та стать

Клінічно значущого впливу віку та статі пацієнтів на фармакокінетичні показники розувастатину у дорослих виявлено не було. Експозиція розувастатину у дітей 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 європеїдної раси та темношкірими пацієнтами.

Ниркова недостатність

Дані дослідження з участю пацієнтів з нирковою недостатністю різного ступеня тяжкості свідчать про те, що захворювання нирок від низького до помірного ступеня тяжкості не впливає на показники концентрації розувастатину та його метаболіту, N-десметилу, у плазмі крові. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок ($КлКр < 30$ мл/хв) концентрація

розувастатину у плазмі крові у 3 рази вища, а концентрація N-десметил-метаболіту в 9 разів вища, ніж у здорових добровольців. Концентрація розувастатину у стані динамічної рівноваги у плазмі крові пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, приблизно на 50 % перевищує цей показник ніж у здорових добровольців.

Печінкова недостатність

Дані дослідження з участю пацієнтів із печінковою недостатністю різного ступеня тяжкості свідчать про відсутність збільшення показників впливу розувастатину у пацієнтів, ступінь тяжкості захворювання яких оцінюється не вище 7 балів за шкалою Чайлда-П'ю. Однак у двох пацієнтів з печінковою недостатністю у 8 і 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю відзначено збільшення показників впливу розувастатину принаймні вдвічі порівняно з пацієнтами, ступінь захворювання яких є нижчим. Досвід застосування препарату у терапії пацієнтів із печінковою недостатністю у 9 балів і вище за шкалою Чайлда-П'ю відсутній.

Генетичний поліморфізм

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

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 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 та дітям віком від 6 років при гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших ліпідознижувальних 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.

Редистатин протипоказаний:

- пацієнтам із підвищеною чутливістю до розувастатину або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- пацієнтам з активним захворюванням печінки, в тому числі стійкими підвищеннями сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-якими підвищеннями трансаміназ у сироватці крові, що у 3 рази перевищують верхню межу норми (ВМН);
- пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренс 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;
- у період вагітності або годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать:

- помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;
- зловживання алкоголем;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації лікарського засобу у плазмі крові;
- належність пацієнта до монголоїдної раси;
- супутнє застосування фібратів.

(Див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «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, у тому числі печінкового транспортера захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування препарату Редистатин із 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 (площа під кривою) розувастатину було в середньому в 7 разів вище від такого у здорових добровольців (див. таблицю 2). Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Концентрація циклоспорину у плазмі крові при цьому не змінювалась.

Інгібітори протеази. Хоча точний механізм взаємодії невідомий, при одночасному прийомі інгібіторів протеази можливе значне зростання показників впливу розувастатину (див. таблицю 2). За даними фармакокінетичного дослідження, при одночасному прийомі розувастатину у дозі 10 мг та комбінованого препарату, що містить два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру / 100 мг ритонавіру), здоровими добровольцями спостерігалось зростання показника 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 лікарського засобу Редистатин, 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).

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні препарати. Одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу призводить до збільшення значення показників $C_{\max}$ та AUC розувастатину у 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»).

Згідно з даними досліджень специфічної взаємодії з лікарськими препаратами, значущої фармакокінетичної взаємодії з фенофібратом не очікується, однак не виключена фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ніацин (нікотинова кислота) у дозі, яку застосовують для зменшення вмісту ліпідів (≥ 1 г/добу), підвищують ризик розвитку міопатії при одночасному застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, ймовірно, через те, що ці препарати самі можуть спричинити міопатію, якщо їх застосовувати окремо. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід розпочинати прийом препарату з дози 5* мг.

Езетиміб. Одночасне застосування розувастатину 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 розувастатином та езетимібом, що може призвести до розвитку небажаних явищ.

Антациди. Одночасний прийом розувастатину та суспензії антацидів, що містять алюміній та магнію гідроксид, призводив до зниження концентрації розувастатину у плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект був менш вираженим у разі застосування антацидних засобів через 2 години після прийому розувастатину. Клінічне значення цієї взаємодії не досліджувалося.

Еритроміцин. Одночасне застосування розувастатину та еритроміцину призводило до зниження значення AUC розувастатину на 20 %, а $C_{\max}$ – на 30 %. Така взаємодія може бути спричинена посиленою перистальтикою кишечника внаслідок дії еритроміцину.

Тикагрелор

Тикагрелор може спричинити ниркову недостатність і впливати на виведення розувастатину нирками, підвищуючи ризик накопичення розувастатину. У деяких випадках одночасне застосування тикагрелору та розувастатину призводило до зниження функції нирок, підвищення рівня КФК і рабдоміолізу. При одночасному застосуванні тикагрелору та розувастатину рекомендується контролювати функцію нирок і КФК.

Ферменти цитохрому P450. Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать про те, що розувастатин не спричиняє ані інгібувального, ані стимулювального впливу на ізоферменти системи цитохрому P450. До того ж, розувастатин є поганим субстратом для цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого P450, не очікується. Не спостерігалось клінічно значущої взаємодії між розувастатином та флуконазолом (інгібітором ферментів CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором ферментів CYP2A6 та CYP3A4).

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину (див. також таблицю 2). При необхідності застосування лікарського засобу Редистатин з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозиції розувастатину, дозу препарату Редистатин потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція препарату (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування Редистатину слід розпочинати з дози 5* мг 1 раз на добу. Максимальну добову дозу препарату Редистатин 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 препаратом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзилом доза Редистатину 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 Редистатин до понад 20 мг.

*Застосовувати лікарський засіб у відповідному дозуванні.

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину (AUC; у порядку зниження величини) за даними опублікованих результатів клінічних досліджень

Збільшення AUC розувастатину в 2 рази або більше, ніж у 2 рази		
Режим дозування супутнього лікарського засобу	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	↑ у 7,4 раза
Циклоспорин від 75 мг 2 рази на добу до 200 мг 2 рази на добу упродовж 6 місяців	10 мг 1 раз на добу упродовж 10 днів	↑ у 7,1 раза
Даролутамід 600 мг двічі на добу, 5 днів	5 мг, одноразова доза	↑ у 5,2 раза
Регорафеніб 160 мг 1 раз на добу упродовж 14 днів	5 мг, одноразовий прийом	↑ у 3,8 раза
Атазанавір 300 мг / ритонавір 100 мг 1 раз на добу упродовж 8 днів	10 мг, однократна доза	↑ у 3,1 раза
Велпатасвір 100 мг 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ у 2,7 раза
Омбітасвір 25 мг / пантапревір 150 мг / ритонавір 100 мг 1 раз на добу / дасабувір 400 мг 2 рази на добу 14 днів	5 мг, одноразовий прийом	↑ у 2,6 раза
Терифлуномід	Дані відсутні	↑ у 2,5 раза
Гразопревір 200 мг / елбасвір 50 мг 1 раз на добу упродовж 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ у 2,3 раза
Глекапревір 400 мг / пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу упродовж 7 днів	5 мг 1 раз на добу упродовж 7 днів	↑ у 2,2 раза
Лопінавір 400 мг / ритонавір 100 мг 2 рази на добу упродовж 17 днів	20 мг 1 р./д., упродовж 7 днів	↑ у 2,1 раза
Капматиніб 400 мг двічі на добу	10 мг, одноразова доза	↑ у 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг, а потім 75 мг через 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ у 2 рази
Фостаматиніб 100 мг двічі на добу	20 мг, одноразова доза	↑ в 2,0 рази
Фебуксостат 120 мг один раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ в 1,9 раза
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу упродовж 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ в 1,9 раза
Збільшення AUC розувастатину менше ніж у 2 рази		
Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Елтромбопаг 75 мг 1 раз на добу упродовж 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ в 1,6 раза
Дарунавір 600 мг / ритонавір 100 мг 2 рази на добу упродовж 7 днів	10 мг 1 р./д., упродовж 7 днів	↑ в 1,5 раза
Типранавір 500 мг / ритонавір 200 мг 2 рази на добу упродовж 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 рази на добу	Дані відсутні	↑ в 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, упродовж 5 днів	10 мг, одноразова доза	** ↑ в 1,4 раза
Езетиміб 10 мг 1 раз на добу упродовж 14 днів	10 мг 1 р./д., упродовж 14 днів	** ↑ в 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 упродовж 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ на 20 %
Байкалін 50 мг 3 рази на добу упродовж 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ на 47 %
* Дані, представлені у вигляді х-кратної зміни, відображають просте співвідношення між показниками при застосуванні розувастатину одночасно з іншими лікарськими засобами та при монотерапії розувастатином. Дані, представлені у вигляді зміни у %, відображають різницю у % порівняно з показником, що спостерігається при монотерапії розувастатином. Збільшення позначається знаком «↑», зменшення – знаком «↓». ** Було проведено декілька досліджень з вивчення взаємодії при різних дозах розувастатину; у таблиці показано 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 у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування лікарського засобу Редистатин або при підвищенні його дози у пацієнтів, які одночасно отримують антагоністи вітаміну К (наприклад варфарин або інший кумариновий антикоагулянт), можливе підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Припинення застосування розувастатину або зменшення його дози може призвести до зниження показника МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг показників МНС.

Пероральні контрацептиви / гормонозамісна терапія (ГЗТ). Одночасний прийом розувастатину та пероральних контрацептивів призводив до зростання значення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення концентрації у плазмі крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Фармакокінетичні дані щодо прийому розувастатину на тлі гормонозамісної терапії (ГЗТ) відсутні, отже, аналогічний вплив не виключений. Однак така комбінація широко застосовувалася жінкам у рамках клінічних досліджень та добре переносилася.

Інші лікарські засоби

Дигоксин. За даними досліджень специфічної взаємодії з лікарськими препаратами, клінічно значущої взаємодії з дигоксином не очікується.

Фузидова кислота. Дослідження з вивчення лікарської взаємодії між розувастатином і фузидовою кислотою не проводилися. Ризик розвитку міопатії, у тому числі з рабдоміолізом, може бути збільшений внаслідок супутнього застосування системної фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (тобто чи є вона фармакодинамічною, фармакокінетичною або реалізується обома цими шляхами) поки не з'ясований. Повідомляли про випадки рабдоміолізу (у тому числі з летальними наслідками) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію.

Якщо системна терапія фузидовою кислотою є необхідною, слід припинити застосування розувастатину на весь час лікування фузидовою кислотою.

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

Особливості застосування.

Вплив на нирки

Протеїнурія переважно каналцевого походження, визначена за результатами аналізу тест-смужками, спостерігалася при застосуванні розувастатину у високих дозах, зокрема 40 мг, хоча в більшості випадків порушення мали тимчасовий або переривчастий характер.

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 скелетних м'язів, такі як міалгія, міопатія та, рідко, рабдоміоліз, спостерігалися на тлі прийому пацієнтами розувастатину у будь-яких дозах, найчастіше при прийомі у дозах > 20 мг. Дуже рідко повідомляли про випадки рабдоміолізу при комбінованому застосуванні езетимібу та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Не виключена фармакодинамічна взаємодія (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

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

Визначення рівня креатинкінази

Визначення рівня креатинкінази (КК) не слід проводити після енергійного фізичного навантаження або при наявності інших імовірних причин підвищення рівня КК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. У випадку значного підвищення рівня КК до початку терапії (> 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 у 5 разів перевищує ВМН, лікування розпочинати не слід.

До початку терапії

Розувастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, з обережністю слід застосовувати у терапії пацієнтів, схильних до міопатії / рабдоміолізу. Факторами ризику розвитку міопатії/рабдоміолізу є:

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових захворювань м'язів;

- наявність в анамнезі випадків м'язової токсичності при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;
- зловживання алкоголем;
- вік > 70 років;
- ситуації, в яких можливе підвищення концентрації препарату у плазмі крові (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакокінетика»);
- одночасне застосування фібратів.

Призначаючи препарат таким пацієнтам, слід ретельно зважити співвідношення ризику, зумовленого терапією, та можливої користі; рекомендований постійний клінічний моніторинг. Якщо вихідні рівні КК значно підвищені (>5 разів вище ВМН), лікування розпочинати не слід.

У період терапії

Пацієнтам необхідно негайно повідомляти лікаря у разі появи незрозумілого болю у м'язах, м'язової слабкості або судом, особливо якщо такі явища супроводжуються нездужанням або гарячкою. У таких випадках необхідна перевірка рівня концентрації КК. Терапію слід скасувати при значному підвищенні рівня концентрації КК (> 5 × ВМН) або при високому ступені тяжкості симптомів з боку м'язів, які є причиною дискомфорту (навіть при рівні концентрації КК ≤ 5 × ВМН). Після усунення симптомів та повернення рівня КК до меж норми можна розглянути можливість відновлення терапії розувастатином або альтернативними інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази у найнижчій дозі та за умови належного моніторингу стану пацієнта. Постійний моніторинг рівня КК при відсутності симптомів не потрібний.

Дуже рідко повідомляли 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 креатинкінази у сироватці крові, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

Повідомлялося, що у деяких випадках статини спричиняють або загострюють попередньо наявну міастенію гравіс або очну міастенію (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів застосування лікарського засобу Редистатин 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 Редистатин та супутні препарати.

Відзначено підвищення частоти випадків міозитів та міопатії серед пацієнтів, які отримували інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом з похідними фіброєвої кислоти, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, препаратами нікотинової кислоти, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при одночасному застосуванні разом з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Таким чином, одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу не рекомендоване. Доцільність одночасного прийому розувастатину та фібратів або ніацину слід всебічно зважувати з огляду на потенційний ризик, пов'язаний із застосуванням таких комбінацій. Доза 40 мг при одночасному прийомі фібратів протипоказана

(див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Розувастатин не слід одночасно застосовувати з препаратами фузидової кислоти для системного застосування або протягом 7 днів після припинення терапії фузидовою кислотою. У пацієнтів, для яких застосування фузидової кислоти є абсолютно необхідним, необхідно відмінити статин на весь час лікування фузидовою кислотою. Повідомляли про випадки рабдоміолізу (в тому числі з летальними наслідками) у пацієнтів, які отримували фузидову кислоту одночасно зі статинами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Таких пацієнтів слід попередити про необхідність негайно звернутися по медичну допомогу, якщо у них виникнуть такі симптоми як м'язова слабкість, м'язовий біль або болючість м'язів при дотику. Терапію статинами не можна поновлювати раніше ніж через 7 днів після прийому останньої дози фузидової кислоти. У виняткових обставинах, коли необхідне тривале системне лікування фузидовою кислотою, наприклад для лікування важких інфекцій, допускається розглянути доцільність супутнього застосування розувастатину та фузидової кислоти, але лише в індивідуальному порядку і за умови ретельного медичного спостереження за пацієнтом.

Розувастатин не слід застосовувати у разі розвитку гострого стану, характерного для міопатії, або розвитку ниркової недостатності, зумовленої рабдоміолізом (наприклад, при сепсисі, артеріальній гіпотензії, проведенні великого хірургічного втручання, травмах, порушеннях обміну речовин, ендокринних порушеннях, порушеннях електролітного балансу важкого ступеня тяжкості або при неконтрольованій епілепсії).

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосуванні розувастатину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона (СД) та медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або летальними. Під час призначення пацієнтам слід повідомити про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій і ретельно спостерігати. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про цю реакцію, слід негайно припинити застосування розувастатину та розглянути альтернативне лікування.

Якщо у пацієнта виникла така серйозна реакція як СД або DRESS під час застосування розувастатину, не можна поновлювати лікування пацієнта цим препаратом.

Порушення з боку печінки

Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, Редистатин слід застосовувати з обережністю у терапії пацієнтів, які зловживають алкоголем та/або в анамнезі яких є захворювання печінки.

Рекомендовано проводити аналізи для визначення функцій печінки до початку, а також через 3 місяці після початку терапії. Подальший прийом розувастатину слід відмінити або зменшити дозу препарату у випадках, коли рівень сироваткових трансаміназ більш ніж у 3 рази перевищує верхню межу норми. Частота випадків серйозних порушень з боку печінки (проявами яких переважно є підвищення рівня печінкових трансаміназ) у післяреєстраційний період була більшою при застосуванні дози 40 мг.

При наявності у пацієнта вторинної гіперхолестеринемії внаслідок гіпотиреозу або нефротичного синдрому до початку терапії розувастатином слід провести лікування основного захворювання.

Раса

У дослідженнях фармакокінетики спостерігалось зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси порівняно з європейцями (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» і «Фармакокінетика»).

Інгібітори протеази

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

Непереносимість лактози

Препарат Редистатин містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією, не слід призначати цей лікарський засіб.

Інтерстиціальне захворювання легенів

Є повідомлення про окремі випадки розвитку інтерстиціального захворювання легенів на тлі прийому деяких препаратів із групи статинів, особливо при проведенні тривалої терапії (див. розділ «Побічні реакції»). Ознаками захворювання може бути задишка, непродуктивний кашель і погіршення загального стану здоров'я (втомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). При підозрі на розвиток інтерстиціального захворювання легенів терапію із застосуванням статинів слід відмінити.

Цукровий діабет

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

Зареєстрована у дослідженні JUPITER загальна частота цукрового діабету становила 2,8 % у групі прийому розувастатину, та 2,3 % – у групі плацебо, переважно у пацієнтів з рівнем глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Діти

Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ (індексу маси тіла) та формування вторинних ознак статевого розвитку за шкалою Таннера у дітей віком від 6 до 17 років на тлі прийому розувастатину обмежено періодом тривалістю 2 роки. Після 2 років досліджуваного лікування

жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було.

У клінічному дослідженні у дітей, 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»).

Алергічні реакції

Таблетки Редистатин по 10 мг та 20 мг містять у своєму складі барвник жовтий захід FCF, який може спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування розувастатину у період вагітності або годування груддю протипоказане.

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати надійні протизаплідні засоби.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину є важливими для розвитку плода, потенційний ризик інгібування ГМГ-КоА-редуктази у період вагітності переважає користь від терапії. Дані досліджень на тваринах щодо токсичного впливу на репродуктивну функцію обмежені. У разі настання вагітності у період застосування препарату подальшу терапію слід відмінити негайно.

Розувастатин проникає 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 препарату Редистатин на здатність керувати автотранспортними засобами або іншими механізмами не проводили. Однак з огляду на фармакодинамічні властивості лікарського засобу малоімовірно, що Редистатин чинитиме вплив на таку здатність. При керуванні автотранспортними засобами або користуванні іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення в період лікування.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну холестеринзнижувальну дієту, якої слід дотримуватись і під час терапії. Дозу слід підбирати індивідуально, з урахуванням мети терапії та відповіді на неї, дотримуючись чинних рекомендацій.

Редистатин можна приймати у будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.

Лікування гіперхолестеринемії

Рекомендована початкова доза становить 5 мг* або 10 мг перорально один раз на добу для

пацієнтів, які не отримували препаратів групи статинів раніше, та пацієнтів, які отримували раніше інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. При виборі початкової дози слід враховувати рівні холестерину в кожного окремого пацієнта та ризик серцево-судинних порушень у майбутньому, а також імовірність розвитку небажаних реакцій. Коригування дози з її підвищенням у разі необхідності здійснюється через 4 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»). Через підвищену частоту випадків побічних реакцій при прийомі препарату у разовій дозі 40 мг порівняно з нижчими дозами (див. розділ «Побічні реакції») підвищення разової дози до 40 мг рекомендується винятково при лікуванні пацієнтів із гіперхолестеринемією високого ступеня тяжкості, при високому ризику явищ з боку серцево-судинної системи (зокрема у хворих із сімейною гіперхолестеринемією), коли прийом препарату у дозі 20 мг на добу не забезпечує бажаного результату за умови проведення регулярного лікарського нагляду (див. розділ «Особливості застосування»). Прийом препарату у разовій дозі 40 мг рекомендовано здійснювати під наглядом спеціаліста.

Профілактика порушень з боку серцево-судинної системи

У ході дослідження впливу препарату на зниження ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи препарат застосовували у дозі 20 мг на добу.

Застосування у терапії осіб літнього віку

Для пацієнтів віком >70 років рекомендована початкова доза 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 з порушеннями функції нирок помірного ступеня тяжкості. Застосування розувастатину у терапії пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок протипоказане у будь-яких дозах (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Підвищення показників системного впливу розувастатину при прийомі пацієнтами з печінковою недостатністю ступеня 7 за шкалою Чайлда-П'ю або нижче не спостерігалось.

Однак при прийомі пацієнтами з печінковою недостатністю ступеня 8 та 9 за шкалою

Чайлда-П'ю спостерігалось підвищення показників системного впливу розувастатину (див. розділ «Фармакокінетика»). При терапії таких пацієнтів слід також регулярно перевіряти функцію нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Досвіду застосування препарату в терапії пацієнтів з печінковою недостатністю вище ступеня 9 за шкалою Чайлда-П'ю немає. Застосування розувастатину в терапії пацієнтів з активним захворюванням печінки протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Расова приналежність

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція препарату (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

Певні типи генетичного поліморфізму можуть призводити до підвищення експозиції розувастатину (див. розділ «Фармакокінетика»). Пацієнтам з відомою наявністю таких типів поліморфізму рекомендується застосовувати меншу добову дозу лікарського засобу.

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 для різних транспортних білків (наприклад, OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (включаючи рабдоміоліз) підвищується при одночасному прийомі препарату Редистатин разом з певними лікарськими засобами, здатними підвищувати концентрації розувастатину у плазмі крові через взаємодію з цими транспортними білками (наприклад, циклоспорин та деякі інгібітори протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). По можливості, слід розглянути альтернативне лікування і, якщо необхідно, тимчасово припинити лікування. В ситуаціях, коли одночасного введення цих лікарських засобів разом із препаратом Редистатин уникнути неможливо, треба зважити всі переваги та ризики супутнього лікування та відповідним чином відкорегувати дозу лікарського засобу Редистатин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Застосовувати лікарський засіб у відповідному дозуванні.

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 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 застосовувати дітям.

Діти віком до 6 років

Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу дітям віком до 6 років не вивчали. Таким чином, препарат не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років.

*Застосовувати лікарський засіб у відповідному дозуванні.

-

Передозування.

Специфічного лікування передозування немає. У разі передозування пацієнту слід надати симптоматичне лікування, якщо виникла потреба провести підтримувальну терапію. Потрібно контролювати функції печінки та рівні КК. Ефективність гемодіалізу мало ймовірна.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні препарату, зазвичай слабкі та транзиторні. Менше 4 % пацієнтів, які приймали розувастатин у контрольованих клінічних дослідженнях, припинили лікування через розвиток побічних реакцій.

У нижченаведеній таблиці 3 представлений профіль небажаних реакцій на розувастатин за даними клінічних досліджень та великого досвіду післяреєстраційного застосування. Небажані реакції класифіковані за частотою та системно-органими класами (СОК).

Побічні реакції наведені далі відповідно до частоти виникнення: часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$),

нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути встановленою за наявними даними).

Таблиця 3

Побічні реакції за даними клінічних досліджень та досвіду
післяреєстраційного застосування

Системно-органный клас	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
З боку крові та лімфатичної системи			Тромбоцитопенія		
З боку імунної системи			Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк		
Ендокринні розлади	Цукровий діабет ¹				
З боку психіки					Депресія
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення			Полінейропатія, втрата пам'яті	Периферична нейропатія, розлади сну (включаючи безсоння і 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, біль у животі		Панкреатит		Діарея
З боку гепатобіліарної системи			Підвищення рівнів печінкових трансаміназ	Жовтяниця, гепатит	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Свербіж, висипання, кропив'янка			Синдром Стівенса-Джонсона, індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS-синдром)
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Міалгія		Міопатія (включаючи міозит), рабдоміоліз, вовчакоподібний синдром, розрив м'язів	Артралгія	Розлади з боку сухожиль, іноді ускладнені розривом; імуноопосередкована некротизуюча міопатія
З боку нирок та сечовивідних шляхів				Гематурія	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз				Гінекомастія	

Загальні розлади та реакції у місці введення	Загальна слабкість				Набряк
¹ Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м ² , підвищені рівні тригліцеридів у крові, артеріальна гіпертензія в анамнезі).					

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

Порушення з боку нирок: протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували розувастатин. Зростання вмісту білка в сечі від повної відсутності або незначної кількості до та більше на різних етапах терапії спостерігалось у < 1 % пацієнтів при отриманні препарату у дозі 10 та 20 мг і приблизно у 3 % пацієнтів при отриманні препарату у дозі 40 мг. Незначне підвищення вмісту від повної відсутності або незначної кількості до спостерігалось і при отриманні препарату у дозі 20 мг. У більшості випадків прояви протеїнурії знижувались або зникали самостійно на тлі продовження терапії.

За даними клінічних досліджень та післяреєстраційних спостережень на даний час не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На тлі застосування лікарського засобу відзначено випадки гематурії; за даними клінічних досліджень частота її мала.

Порушення з боку скелетних м'язів: ураження скелетної мускулатури такі як міалгія, міопатія (включаючи міозит) та рідко рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю чи без неї, спостерігались у пацієнтів, які отримували розувастатин у будь-яких дозах, зокрема у дозах > 20 мг.

У пацієнтів, які отримували розувастатин, спостерігалось залежне від дози підвищення рівнів КК. У більшості випадків явище мало низький ступінь тяжкості, протікало без симптомів та мало транзиторний характер. Якщо рівні КК підвищені (> 5 разів вище ВМН), подальшу терапію слід відмінити (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення з боку печінки: як і при прийомі інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, підвищення активності трансаміназ, залежне від дози, спостерігалось у невеликої кількості пацієнтів, які отримували розувастатин. У більшості випадків явище мало низький ступінь тяжкості, протікало без симптомів та мало транзиторний характер.

На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:

розлади статевої функції;

окремі випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо у разі тривалої терапії (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 з участю дітей порівняно з дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей був подібним до такого у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період застосування лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь / ризик застосування лікарського засобу. Фахівці 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 при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, ФТО - ІІ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Дільниця № 42р, 43, 44р, 45р, 46р, 53, 54, 83, с. Бачупалі, Бачупалі Мандал, округ Медчал Малкайгірі - 500090, штат Телангана, Індія.