ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕРТЕНІЛ

(MERTENIL®)

Склад:

діюча речовина: розувастатин;

1 таблетка містить розувастатину 5 мг, 10 мг або 20 мг, що еквівалентно 5,2 мг, 10,4 мг або 20,8 мг розувастатину кальцію;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, магнію гідроксид, кросповідон, магнію стеарат; плівкова оболонка: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Мертеніл, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг: білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром приблизно 5,5 мм. З одного боку таблетки є гравіювання «С33».

Мертеніл, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг: білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром приблизно 7 мм. З одного боку таблетки є гравіювання «С34».

Мертеніл, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг: білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром приблизно 9 мм. З одного боку таблетки є гравіювання «С35».

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби, монокомпонентні. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин. Код АТХ С10А А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Розувастатин є селективним і конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що визначає швидкість реакції та перетворює 3-гідрокси-3-метилглютарилкоензим А

на мевалонат, який є попередником холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка – мішень дії препаратів, що знижують рівень холестерину. Розувастатин підвищує кількість рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, і пригнічує синтез ЛПДНЩ в печінці, тому знижує загальну кількість частинок ЛПДНЩ і ЛПНЩ.

Фармакодинамічна дія

Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину-ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), підвищує рівні холестерину-ЛПВЩ. Він також зменшує рівні АпоВ, ХС-неЛПВП, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень АпоА-І. Розувастатин зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення АпоВ/АпоА-І.

Відповідь на дозу у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією (тип IIa та IIb) (відкоригована середня відсоткова зміна порівняно з початковим рівнем)

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

Терапевтичний ефект проявляється протягом одного тижня після початку терапії, через 2 тижні лікування ефект досягає 90 % від максимально можливого. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується після цього.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Максимальна концентрація розувастатину в 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 холестерину ЛПНЩ. Об’єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Приблизно 90 % розувастатину зв’язується з білками плазми крові, переважно з альбуміном.

Біотрансформація. Розувастатин піддається обмеженому метаболізму (приблизно 10 %).

Дослідження метаболізму з використанням людських гепатоцитів *in vitro* вказують, що розувастатин є слабким субстратом, для метаболізму ферментами системи цитохрому P450. CYP2C9 є основним ізоферментом, який бере участь у метаболізмі, тоді як ізоферменти CYP2C19, CYP3A4 та CYP2D6 залучені у метаболізм меншою мірою. Основні метаболіти – N-десметил та лактонові метаболіти. N-десметил-метаболіт приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, тоді як лактонові метаболіти фармакологічно неактивні. Більше 90 % фармакологічної активності щодо інгібування циркулюючої ГМГ-КоА-редуктази забезпечується розувастатином.

Виведення. Приблизно 90 % від прийнятої дози розувастатину виводиться з організму у

незміненому стані через кишечник (включаючи абсорбований та неабсорбований розувастатин), а частина, що залишилася, виводиться у незміненому вигляді нирками. Приблизно 5 % виділяється із сечею в незміненому вигляді. Період напіввиведення із плазми ($T_{½}$) становить 19 годин і не зростає при застосуванні вищих доз препарату. Середня геометрична величина кліренсу плазми становить приблизно 50 л/годину (коефіцієнт варіації 21,7 %). Як і у випадку з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, у процес печінкового захоплення розувастатину залучений мембранний переносник ОАТР-С. Цей переносник відіграє велику роль у виведенні розувастатину печінкою.

Лінійність. Системна дія розувастатину збільшується пропорційно дозі препарату. Змін фармакокінетичних параметрів при прийомі препарату декілька разів на добу не відзначається.

Особливі групи пацієнтів

Вік і стать. Не було виявлено клінічно значущого впливу віку та статі на фармакокінетику розувастатину у дорослих. Експозиція у дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була подібною або нижчою експозиції у дорослих добровольців (див. нижче розділ «Діти»).

Раса. Порівняльні дослідження фармакокінетики показали збільшення приблизно у 2 рази середнього значення AUC і C_{max} у пацієнтів монголоїдної раси (японці, китайці, філіпінці, в'єтнамці і корейці) порівняно з показниками у представників європеоїдної раси. В індусів було відзначено перевищення приблизно в 1,3 раза середнього значення AUC і C_{max}. Аналіз показників фармакокінетики для всієї досліджуваної групи пацієнтів не виявив клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці препарату серед європейців та темношкірих пацієнтів.

Порушення функції нирок. У дослідженні пацієнтів з різними ступенями ниркової недостатності при нирковій недостатності легкого та помірного ступеня концентрація розувастатину або N-десметил метаболіту в плазмі крові не змінювалась. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) спостерігалося підвищення у 3 рази концентрації і в 9 разів підвищення концентрації N-десметил метаболіту в плазмі крові порівняно зі здоровими добровольцями. Концентрація розувастатину в плазмі крові у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, була приблизно на 50 % вищою, ніж у здорових добровольців.

Порушення функції печінки. У дослідженні пацієнтів з різними ступенями печінкової недостотатності були відсутні дані про збільшення системної дії розувастатину у осіб з оцінкою 7 балів або нижче за шкалою Чайлда – П'ю. Однак у пацієнтів з оцінкою 8 і 9 балів за шкалою Чайлда – П'ю було відзначено подовження системної експозиції щонайменше в 2 рази порівняно з аналогічним показником у пацієнтів з більш низькими показниками за шкалою Чайлда – П'ю. Досвіду застосування розувастатину пацієнтам для лікування осіб з печінковою недостатністю вище 9 балів за шкалою Чайлда – П'ю відсутній.

Генетичний поліморфізм

Розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, включаючи розувастатин, відбувається за участю транспортних білків ОАТР1В1 та BCRP. У пацієнтів з поліморфізмом генів SLCO1B1 (ОАТР1В1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. При окремих формах поліморфізму SLCO1B1 c.521CC та ABCG2 c.421AA експозиція розувастатину (AUC) підвищена порівняно із генотипами SLCO1B1 c.521TT або ABCG2 c.421CC. Спеціальне генотипування в клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам із таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу розувастатину.

Діти

Експозиція лікарського засобу у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 10 до 17 або від 6 до 17 років подібна або нижча до експозиції у дорослих пацієнтів. Експозиція розувастатину була передбачуваною щодо дози та тривалості прийому протягом більш ніж 2-річного періоду.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії.

Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років із первинною гіперхолестеринемією (типу IIa, включно з сімейною гетерозиготною 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 із сімейною гомозиготною гіперхолестеринемією як доповнення до дієти та інших ліпідознижуючих засобів лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або у випадках, коли така терапія недостатньо ефективна.

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.

• Пацієнтам з гіперчутливістю до розувастатину або до будь-якої з допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад»;

• пацієнтам з захворюванням печінки в активній фазі, в тому числі невідомої етіології, зі стійким підвищенням активності печінкових трансаміназ, а також підвищенням рівня будь-якої трансамінази у сироватці крові більш ніж у 3 рази відносно верхньої межі норми (ВМН);

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

• пацієнтам з міопатією;

• пацієнтам, які одночасно отримували комбінацію софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

• пацієнтам, які одночасно приймають циклоспорин;

• у період вагітності і годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують надійних засобів контрацепції;

Призначення препарату в дозі 40 мг протипоказано пацієнтам з факторами, що сприяють

розвитку міопатії/рабдоміолізу. Такі фактори включають:

• помірно виражені порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);

• гіпотиреоз;

• наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;

• наявність в анамнезі міотоксичності на тлі прийому інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;

• зловживання алкоголем;

• стани, які можуть призводити до підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові;

• приналежність до монголоїдної раси;

• одночасний прийом фібратів (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 розувастатину 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 1).

Циклоспорин

У період супутнього застосування розувастатину та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 1). Розувастатин 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 1). Наприклад, у фармакокінетичному дослідженні одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та C_{max} розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування розувастатину та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози розувастатину, виходячи із очікуваного зростання експозиції розувастатину (див. розділи

«Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 1).

Гемфіброзил та інші ліпідознижуючі засоби

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

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

Езетиміб

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

Антацидні препарати

Одночасне застосування розувастатину із суспензіями антацидів, що містять алюмінію та магнію гідроксид, призводить до зменшення концентрації розувастатину в плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект був менш вираженим у разі застосування антацидних засобів через 2 години після розувастатину. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалась.

Еритроміцин

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

Ферменти цитохрому Р450

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому Р450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого Р450, не очікується. Не спостерігалося клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Тикагрелор

Тикагрелор може впливати на ниркову екскрецію розувастатину, збільшуючи ризик його накопичення. Хоча точний механізм невідомий, у деяких випадках спільний прийом тикагрелору та розувастатину призводив до зниження функції нирок, підвищення рівня креатинфосфокінази та рабдоміолізу.

Взаємодії з лікарськими засобами, що вимагають корекції дози розувастатину (див. також таблицю 1)

При необхідності застосування розувастатину з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозиції розувастатину, дозу розувастатину потрібно скоригувати. При призначенні препарату Мертеніл з іншими лікарськими засобами варто ознайомитись з їхніми інструкціями для медичного застосування. Якщо очікується, що експозиція лікарського засобу (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування розувастатину слід починати з дози 5 мг один раз на добу. Максимальну добову дозу розувастатину слід скоригувати таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала експозицію, що відзначається при прийомі дози 40 мг/добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із лікарським засобом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзилом доза розувастатину становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні 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 Мертеніл до понад 20 мг.

Таблиця 1. Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину (AUC; в порядку зменшення величин) за опублікованими даними клінічних досліджень.

Збільшення AUC розувастатину в 2 рази або більше, ніж у 2 рази		
Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	**Режим дозування розувастатину**	**Зміна 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
Атаназавір 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 навантажуюча доза, а потім 75 мг протягом 24 годин	20 мг один раз на добу	↑ 2 рази
Фостаматиніб 100 мг двічі на день	20 мг, одноразова доза	↑ 2,0 рази
Фебукостат 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**	**Зміна AUC розувастатину***
Елтромбопаг 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 разова 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**	**Зміна AUC розувастатину***
Еритроміцин 500 мг чотири рази на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	↓ 20 %
Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів	20 мг, разова доза	↓ 47%
Немає клінічно значущого впливу на співвідношення AUC розувастатину		
Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	**Режим дозування розувастатину**	**Зміна AUC розувастатину***
Фозампренавір 700 мг/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Алеглітазар 0,3 мг, 7 днів	40 мг, 7 днів	↔
Силімарин 140 мг тричі на добу, 5 днів	10 мг, разова доза	↔
Фенофібрат 67 мг тричі на добу, 7 днів	10 мг, 7 днів	↔
Рифампін 450 мг один раз на добу, 7 днів	20 мг, одноразова доза	↔
Кетоконазол 200 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↔
Флюконазол 200 мг один раз на добу, 11 днів	80 мг, одноразова доза	↔

*Дані, представлені як зміна в х разів, являють собою просте 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 ↑, відсутність змін ↔, зменшення – ↓ .

**Було проведено кілька досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину; в таблиці 1 представлені найбільш значуще співвідношення.

Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби

Антагоністи вітаміну К

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

Пероральні контрацептиви/ гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до

підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення рівнів в плазмі крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Немає даних щодо фармакокінетики лікарських засобів у пацієнтів, які одночасно приймають розувастатин та ГЗТ, тому можливість взаємодії виключати не можна. Однак відомо, що така комбінація широко застосовувалася у жінок в клінічних дослідженнях та переносилась добре.

Інші лікарські засоби

Дигоксин.

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

Фузидова кислота.

Дослідження взаємодії з розувастатином та фузидовою кислотою не проводились. Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз може бути збільшений при супутньому застосуванні системної фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодимічний, фармакокінетичний або обидва), поки невідомий. Повідомлялося про рабдоміоліз (включаючи летальні випадки) у пацієнтів, які отримували комбінацію.

Якщо лікування за допомогою системної фузидової кислоти необхідно, лікування розувастатином має бути припинено протягом всього періоду лікування фузидовою кислотою (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

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

Особливості застосування.

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосуванні розувастатину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса–Джонсона (ССД) та індуковану лікарськими засобами еозинофілію з системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть загрожувати життю або призвести до летального результату (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікарського засобу пацієнтам слід повідомляти про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно спостерігати за ними. Якщо з’являються ознаки й симптоми, що вказують на цю реакцію, слід негайно припинити прийом препарату Мертеніл та розглянути альтернативне лікування.

Якщо у пацієнта розвинулася така серйозна реакція, як ССД або DRESS-синдром, у зв’язку із застосуванням препарату Мертеніл, лікування препаратом необхідно негайно припинити і ніколи не застосовувати його в подальшому.

Вплив на нирки

У пацієнтів, які застосовували Мертеніл у високих дозах, особливо 40 мг, відзначалися випадки протеїнурії (визначеної за тестовою смужкою), переважно канальцевої за походженням та у більшості випадків тимчасової або переривчастої. Протеїнурія не свідчила про гостре або прогресуюче захворювання нирок (див. розділ «Побічні реакції»). Серйозні небажані явища з

боку нирок у постмаркетинговий період відзначали частіше при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають препарат у дозі 40 мг слід регулярно перевіряти функцію нирок.

Вплив на скелетну мускулатуру

Порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та, рідко, рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів при застосуванні будь-яких доз препарату Мертеніл, особливо при дозах більше 20 мг. При застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази дуже рідко повідомлялось про випадки розвитку рабдоміолізу. Не можна виключати фармакодинамічної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»), 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 постмаркетинговому періоді буда вищою при дозі 40 мг.

Нервово-м'язові ефекти

Повідомлялось, що у поодиноких випадках статини індукують «de novo» або загострюють вже існуючу міастенію гравіс або очну міастенію (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів слід припинити застосування лікарського засобу Мертеніл. Повідомлялося про рецидиви, при повторному застосуванні того самого або іншого статину.

Вимірювання креатинкінази

Рівень креатинкінази (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 результат повторного аналізу підтверджують, що вихідне значення КК більше ніж в 5 разів перевищує ВНМ, застосування лікарського засобу починати не слід.

Перед початком лікування

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

• порушення функції нирок;

• гіпотиреоз;

• наявність в особистому або сімейному 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»);

• одночасне застосування фібратів.

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

<u>В період лікування</u>

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про м’язовий біль нез’ясовного походження, м’язову слабкість або судоми, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або підвищенням температури. У таких пацієнтів слід вимірювати рівні КК. Слід припинити лікування, якщо рівні КК значно підвищені (> 5 × разів вище ВМН) або якщо м’язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівень КК ≤ 5 × ВМН). Якщо симптоми минають і рівень КК повертається до норми, Мертеніл або альтернативний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази можна спробувати застосувати знову, але у мінімальних дозах та під наглядом лікаря. Регулярний контроль рівня КК у пацієнтів без вищевказаних симптомів не потрібний. Відомо про дуже рідкісні 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, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

У клінічних дослідженнях не було отримано доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин та супутні лікарські засоби. Однак підвищена частота випадків міозиту та міопатії спостерігалась у пацієнтів, які застосовують інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиновою кислотою, протигрибковими засобами групи азолів, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні із деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, тому розувастатин не рекомендовано застосовувати у комбінації із гемфіброзилом. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні розувастатину у комбінації із фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно із потенційними ризиками, пов’язаними із застосуванням таких комбінацій. Одночасне застосування розувастатину в дозі 40 мг та фібратів протипоказано (див. розділи «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Мертеніл 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 у пацієнтів (в тому числі декілька летальних випадків), які отримували лікування комбінацію фузидової кислоти та статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій»). Пацієнтам необхідно негайно звернутися до лікаря, якщо вони відчувають будь-які симптоми м'язової слабкості, болю або хворобливої чутливості при торканні.

Терапію статинами можна повторно розпочати через 7 днів після останньої дози фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли необхідна пролонгована системна фузидова кислота, наприклад, для лікування важких інфекцій, необхідність одночасного застосування Мертенілу і фузидової кислоти повинна розглядатися в кожному конкретному випадку і під ретельним медичним наглядом.

Мертеніл не слід застосовувати пацієнтам з гострими, серйозними станами, що свідчать про

міопатію або можливість розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (таких як сепсис, артеріальна гіпотензія, обширне хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади або неконтрольовані судоми).

Вплив на печінку

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

Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком застосування препарату та через 3 місяці лікування потому. Мертеніл слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більше ніж утричі перевищує верхню межу норми. Частота повідомлень про серйозні явища з боку печінки (переважно підвищення рівня печінкових трансаміназ) у післяреєстраційний період була більшою при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, спричиненою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, слід спочатку провести лікування основного захворювання, а потім починати лікування препаратом Мертеніл.

Раса

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

Інгібітори протеази

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

Непереносимість лактози

Лікарський засіб Мертеніл містить лактози моногідрат. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, повною лактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Інтерстиціальна хвороба легень

Поодинокі випадки інтерстиціальної хвороби легень було зареєстровано при застосуванні деяких статинів, особливо у випадку довготривалої терапії (див. розділ «Побічні реакції»). До проявів цієї хвороби можна віднести диспное, непродуктивний кашель та погіршення загального стану (стомлюваність, втрата маси тіла та лихоманка). Якщо підозрюється, що у пацієнта розвинулось інтерстиціальна хвороба легень, застосування статинів потрібно припинити.

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 спричиняти гіперглікемію такого рівня, за якого 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 5,6-6,0 ммоль/л, ІМТ >30 кг/м^2, 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 розвиток вторинних статевих ознак 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 в період вагітності або годування груддю.

Розувастатин протипоказаний в період вагітності та годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати надійні засоби контрацепції.

Вагітність.

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

Годування груддю.

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

роботі з іншими механізмами.

Досліджень, що вивчають вплив розувастатину на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, не проводили. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості препарату, малоймовірно, що Мертеніл 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 під час лікування.

Спосіб застосування

Мертеніл приймають перорально, в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.

Дози

Дозу препарату потрібно підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, керуючись рекомендаціями поточних загальноприйнятих керівництв.

Лікування гіперхолестеринемії

Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг, перорально, 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і для пацієнтів, які до цього застосовували інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнтів та ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. За необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»). Оскільки у випадку застосування дози 40 мг побічні реакції виникають частіше, ніж при застосуванні менших доз (див. розділ «Побічні реакції»), остаточно титрувати дозу до максимальної дози 40 мг слід лише для пацієнтів із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних порушень (зокрема у пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти бажаного результату при застосуванні дози 20 мг і які будуть перебувати під регулярним наглядом спеціаліста (див розділ «Особливості застосування»). На початку застосування препарату у дозі 40 мг рекомендовано спостереження спеціаліста.

Запобігання порушенням з боку серцево-судинної системи

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

Пацієнти літнього віку

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

Пацієнти з порушенням функції нирок

Пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна.

Рекомендована початкова доза для пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок. Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок застосування препарату Мертеніл протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти із порушеннями функції печінки

У пацієнтів із порушеннями печінки, що оцінювалися у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не спостерігалося. Однак у осіб із порушеннями у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю системна експозиція зростала (див. розділ «Фармакокінетика»). Таким пацієнтам слід проводити оцінку функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування препарату пацієнтам з показником 9 балів або більше за шкалою Чайлда-П'ю відсутній. Мертеніл протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії (див. розділ «Протипоказання»).

Раса

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалась підвищена системна експозиція препарату (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Рекомендована початкова доза для пацієнтів азійського походження 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 із відомою наявністю таких типів поліморфізму рекомендується застосовувати меншу добову дозу розувастатину.

Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії

Рекомендована початкова доза для пацієнтів із факторами ризику до 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 розувастатину разом з певними лікарськими засобами, здатними підвищувати концентрації розувастатину в плазмі через взаємодію з цими транспортними білками (наприклад, циклоспорин та деякі інгібітори протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атаназавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). При призначенні препарату Мертеніл з іншими лікарськими засобами варто ознайомитись з їхніми інструкціями для медичного застосування. При можливості слід розглянути альтернативне лікування і, якщо необхідно, тимчасово припинити лікування розувастатином. В ситуаціях, коли одночасного застосування цих лікарських засобів разом із розувастатином уникнути неможливо, необхідно зважити всі переваги та ризики супутнього лікування та ретельно підбирати дозу розувастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Застосування препарату дітям має проводити лише спеціаліст.

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

Сімейна гетерозиготна гіперхолестеринемія

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

• У дітей віком від 6 до 9 років із сімейною гетерозиготною гіперхолестеринемією рекомендована доза становить від 5 мг до 10 мг перорально один раз на добу. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу у дозах більше 10 мг у даної групи пацієнтів не досліджувалась.

• У дітей віком від 10 до 17 років із сімейною гетерозиготною гіперхолестеринемією рекомендована доза становить від 5 мг до 20 мг перорально один раз на добу. Безпека та ефективність застосування доз вище 20 мг у даної групи пацієнтів не досліджувалась.

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.

Сімейна гомозиготна гіперхолестеринемія

У дітей віком від 6 до 17 років із сімейною гомозиготною гіперхолестеринемією максимальна рекомендована доза 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 дітям віком до 6 років не вивчалась. Тому не рекомендовано застосування препарату Мертеніл дітям віком до 6 років.

Передозування.

Специфічного лікування при передозуванні немає. У разі передозування рекомендується проводити симптоматичне лікування і підтримувальну терапію. Слід контролювати функцію

печінки і рівні КК. Малоймовірно, що гемодіаліз буде ефективним.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що відзначаються при застосуванні розувастатину, зазвичай легкі та тимчасові. У контрольованих клінічних дослідженнях менше 4 % пацієнтів, які застосовували розувастатин, вийшли із дослідження через побічні 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-органними класами (СОК).

За частотою небажані реакції розподілені таким чином: часті (від ≥1/100 до <1/10), нечасті (від ≥1/1000 до <1/100), поодинокі (від ≥1/10000 до <1/1000), рідкісні (<1/10 000), невідомої частоти (неможливо оцінити за наявними даними).

Таблиця 2. Побічні реакції за даними клінічних досліджень та досвіду післяреєстраційного застосування

Системно – органний клас	Часті	Нечасті	Поодинокі	Рідкісні	Частота невідома
Розлади крові та лімфатичної системи			Тромбоцитопе-нія		
Розлади імунної системи			Реакції гіперчутливості, в тому числі ангіоневротич-ний набряк		
Ендокринні розлади	Цукровий діабет[1]				
Психічні розлади					Депресія
Розлади нервової системи	Головний біль, запаморочення			Поліневропа-тія, втрата пам’яті	Периферична невропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні кошмари), міастенія гравіс
Розлади органів зору					Очна міастенія
Розлади органів дихання, грудної клітки та середостіння					Кашель, задишка
Розлади шлунково-кишкового тракту	Запор, нудота, абдоміналь-ний біль		Панкреатит		Діарея
Розлади гепатобіліар-ної системи			Підвищення рівня печінкових трансаміназ	Жовтяниця, гепатит	

Розлади шкіри та підшкірної клітковини		Свербіж, висип, кропив’янка			Синдром Стівенса–Джонсона, індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS - синдром)
Розлади скелетної мускулатури та сполучної тканини	Міалгія		Міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз, розрив м’язів, вовчакоподіб-ний синдром	Артралгія	Порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами, імуноопосередко-вана некротизуюча міопатія
Розлади нирок та сечовидільної системи				Гематурія	
Розлади репродуктивної системи та молочних залоз				Гінекомастія	
Загальні розлади та стан місця введення	Астенія				Набряк

[1]Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози крові натще ≥ 5,6 ммоль/л, індекс маси тіла >30 кг/м^2, підвищення рівня тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

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

Вплив на нирки

У пацієнтів, які застосовували розувастатин, спостерігались випадки протеїнурії, переважно канальцевого походження (визначеної за допомогою тест-смужки). Зміни вмісту білка у сечі від нуля чи слідів до значення « » або більше зареєстровані у <1 % пацієнтів, які приймали препарат у дозах 10 мг та 20 мг, і приблизно 3 % пацієнтів при застосуванні дози розувастатину 40 мг. Незначне збільшення частоти випадків підвищення білка у сечі від нуля або слідів до « » спостерігалось при застосуванні дози 20 мг. У більшості випадків вираженість протеїнурії зменшувалась або зникала спонтанно при продовженні застосування препарату. За даними клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень на сьогодні не виявлено причинно-наслідкового зв’язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

Гематурія спостерігалась у пацієнтів, які застосовували розувастатин, але є дані клінічних досліджень, що свідчать про низьку частоту її розвитку.

Вплив на скелетну мускулатуру

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

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалося дозозалежне зростання рівнів КК; у

більшості випадків явище було слабко вираженим, безсимптомним та тимчасовим. Якщо рівні КК підвищені (більш як у 5 разів від верхньої межі норми (ВМН)), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив на печінку

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; в більшості випадків явище було слабко вираженим, безсимптомним 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) була 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 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

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла. Для лікарського засобу не потрібні спеціальні температурні умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

H-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.